

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6661048号
(P6661048)

(45) 発行日 令和2年3月11日 (2020.3.11)

(24) 登録日 令和2年2月13日 (2020.2.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 8 Q

C O 7 D 473/00 (2006.01)

C O 7 D 473/00 C S P

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 1

A 6 1 K 31/52 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 4 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-502133 (P2019-502133)
 (86) (22) 出願日 平成29年3月31日 (2017.3.31)
 (65) 公表番号 特表2019-510821 (P2019-510821A)
 (43) 公表日 平成31年4月18日 (2019.4.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2017/078933
 (87) 国際公開番号 W02017/177836
 (87) 国際公開日 平成29年10月19日 (2017.10.19)
 審査請求日 平成30年10月1日 (2018.10.1)
 (31) 優先権主張番号 201610220246.9
 (32) 優先日 平成28年4月11日 (2016.4.11)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 518349167
 シャンハイ シュンフェア ファーマシュー
 ーティカル テクノロジー カンパニー
 リミテッド
 SHANGHAI XUNHE PHAR
 MACEUTICAL TECHNOLO
 GY CO., LTD.
 中華人民共和国 201100 シャンハ
 イ ミンハン ディストリクト チーシン
 ロード ナンバー1366 ビルディン
 グ 1B ルーム 201
 Room 201, Building
 1B, No. 1366, Qixin R
 oad, Minhang Distri
 ct Shanghai 201100
 最終頁に続く

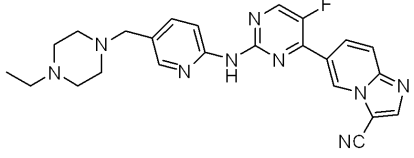
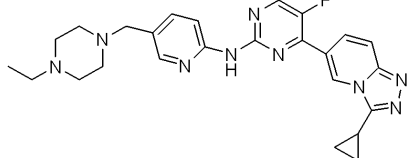
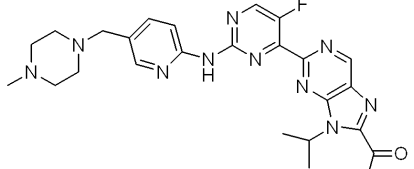
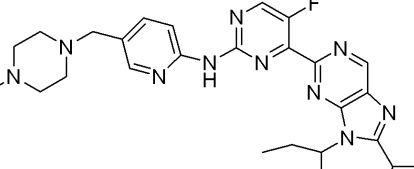
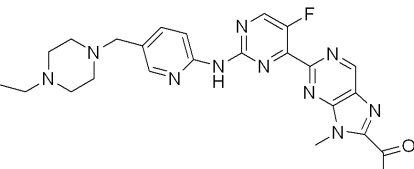
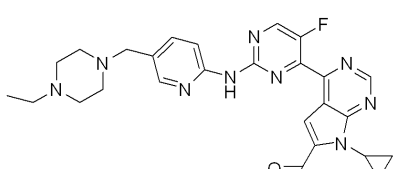
(54) 【発明の名称】 CDK阻害剤としての2, 4-二置換ピリミジン誘導体およびその薬学的に許容される塩、並びに、医薬品組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化合物またはこれらの薬学的に許容される塩を有することを特徴とする2,4-二置換ピリミジン誘導体。

【表 3】

I-34		I-36	
I-38		I-39	
I-40		I-41	

10

20

【請求項 2】

CDK4/6阻害剤として使用される、請求項 1 に記載の 2,4-二置換ピリミジン誘導体およびその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

CDK4/6に関連する癌の予防用または治療用の CDK4/6阻害剤として使用される、請求項 2 に記載の 2,4-二置換ピリミジン誘導体およびその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

治療有効量の請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の 2,4-二置換ピリミジン誘導体と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含むことを特徴とする医薬品組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品製造技術分野に関し、特に CDK 阻害剤としての 2,4-二置換ピリミジン誘導体およびその薬学的に許容される塩、並びに、医薬品組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

サイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase, CDK) およびサイクリン (cyclin) は、細胞周期の制御における重要な因子である。CDK は、サイクリンと結合してヘテロダイマーを形成することができる。なお、CDK は触媒サブユニットであり、サイクリンは調節サブユニットであり、各種サイクリン-CDK 複合体を形成して、様々な基質をリン酸化させ、細胞周期の様々なステージに対して進行および移行の作用を奏する。

40

【0003】

哺乳動物においては、少なくとも 9 種の CDK が存在する。細胞の G1 期から S 期への移行は、主に G1 期 CDK キナーゼによって制御される。G1 期細胞サイクリンと結合する CDK キナーゼとしては、主に CDK2、CDK4 および CDK6 がある。サイクリン D は、主に CDK4 および CDK6 と結合し、後者の活性を調節する。サイクリン E は、G1/S 期において CDK2 と結合し、CDK2 のキナーゼ活性を発現して細胞の S 期への進行を促進する。G2/M 期は、主に CDK1 キナーゼによって制御され、サイクリン A、サイクリン B が CDK1 と結合し、CDK1 が基質タンパク質をリン

50

酸化させ、例えばヒストンH1をリン酸化させると染色体凝縮が起こり、ラミンをリン酸化させると核膜を崩壊させる。M期においては、M期促進因子（MPF）が後期促進複合体APCを活性化し、ユビキチンをサイクリンAおよびサイクリンBに結合し、ポリユビキチン化作用によって、サイクリンAおよびサイクリンBがプロテアソームによって分解され、1つの細胞周期が終了する(Malumbres M.etal.Nat Cell Biol 11:1275,2009;Malumbres M.etal.Nat Rev Cancer 9:153,2009)。

【 0 0 0 4 】

過去10年にわたり、抗腫瘍新薬としてのCDK阻害剤の開発は、世界の製薬業界で注目を集めるテーマとなっており、20を超えるCDK阻害剤について臨床開発が行われている。CDK阻害剤の抗腫瘍効果について、前臨床薬力学試験の結果が顕著であったとしても、これまでの臨床試験の結果の多くは、満足できるものではなかった。主な問題は、固形腫瘍における治療効果に乏しく、毒性が大きいことなどである。(Guha M.Nat Rev Drug Dis11:892,2012)。また、重い有害反応を解析した結果、一部のCDK阻害薬は、CDKサブファミリーに対する選択性が欠落しているため、より大きな有害反応を生じることがわかっている。

10

【 0 0 0 5 】

CDK4およびCDK6は、密接に関係する2つのキナーゼであり、腫瘍細胞周期においてサイクリンDと結合してG1期からS期への遷移を促し、DNA複製、細胞分裂の細胞周期の進行に必須なものである。ヒトの腫瘍の90%超において、各種の遺伝子および生化学的な適応によって、G1期からS期への遷移制御メカニズムが変わることがわかっている。p16およびヒト網膜芽細胞腫抑制タンパク質（retinoblastoma,Rb）は、重要な癌抑制タンパク質であり、細胞周期を制御することができる。p16遺伝子タンパク質は、CDK4、サイクリンD1およびRbのフィードバックループを抑制し、Rbのタンパク質活性を調節することにより、細胞の過度の増殖を防止して、腫瘍を抑制する目的を達成する。ヒトの腫瘍（例えば、乳癌および骨髄腫）において、CDK4およびCDK6の活性化によって、細胞周期に変化が生じるが、CDK4およびCDK6を抑制することによって、癌抑制タンパク質Rbの失活を阻止し、腫瘍細胞周期の進展に干渉することができることがすでに証明されている（Choi YJ and Anders L ,Oncogene 33:1890-903,2014）。

20

【 0 0 0 6 】

CDK4/6は、各種固形腫瘍および血液腫瘍の細胞周期制御失調において重要な作用を奏する。現在、選択的CDK4/6阻害剤は、多くが臨床段階にある（例えば、Palbociclib、LY2835219およびLEE011）。これらの医薬品の臨床評価は、さらに、転移性乳癌、卵巣癌、脂肪肉腫、非小細胞肺癌、肝癌、膠芽腫、黒色腫、多発性骨髄腫およびリンパ腫等が含まれる。

30

【 0 0 0 7 】

多くのCDK阻害剤類化合物がすでに公開されているが、CDKが介在する病理学的原因により、CDKが関与する障害を治療するための大量の医薬品、特にCDK4/6阻害薬が依然として必要とされる。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

40

【 0 0 0 8 】

本発明の一つの目的は、新規な2,4-二置換ピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供することである。

本発明のもう一つの目的は、この類の化合物を新型CDK4/6阻害剤とし、CDK4/6に関する疾患を予防または治療する医薬品を製造する用途を提供することであり、前記CDK4/6が関与する周期制御失調に起因する各種疾患とは、特に悪性腫瘍の治療をいい、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸癌、直腸癌、膵臓癌、肝癌、メラノーマ、胃癌および固形腫瘍等を含むが、これらに限定されない。

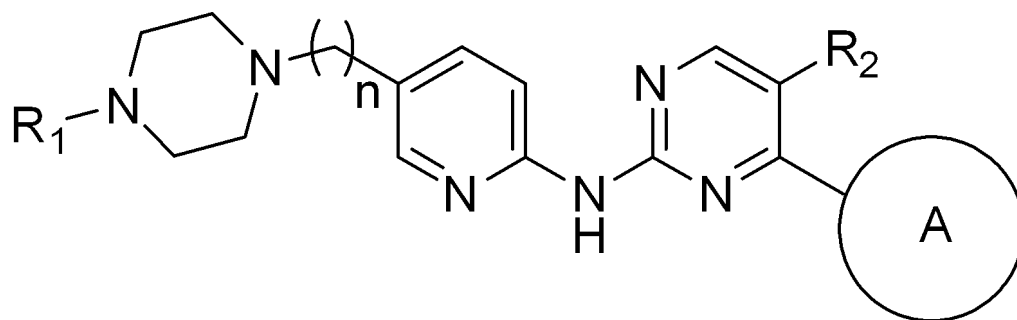
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

50

上記目的を実現するため、本発明は、次の一般式Iで示される2,4-二置換ピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【化1】



10

I

式中、

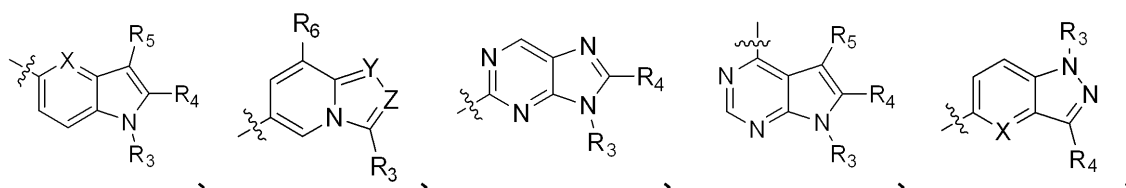
R_1 は、水素、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基または $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基を表す。

R_2 は、水素、ハロゲン、メチル基、メトキシ基またはトリフルオロメチル基を表す。

n は、0または1である。

A環は、

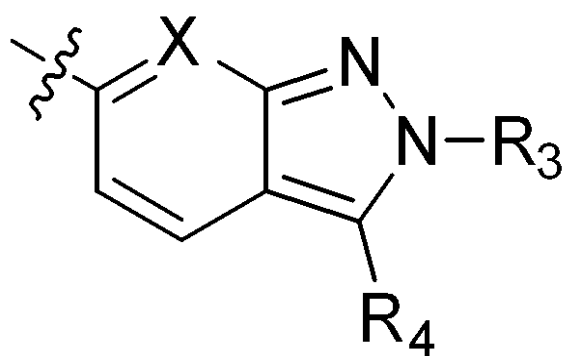
【化2】



20

または

【化3】

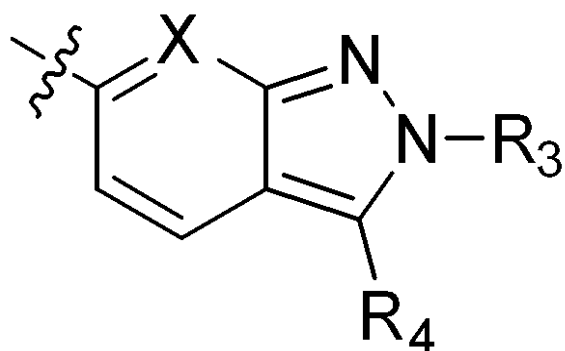


30

であり、

A環が

【化3】



40

であるとき、 n は0である。

50

R_3 は、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基または $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基を表す。

R_4, R_5 は、それぞれ水素、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、 $C_3 \sim C_5$ のシクロアルキル基、アセチル基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、シアノ基または $CONR_7R_8$ を表す。

R_6 は、水素またはハロゲンを表す。

R_7, R_8 は、それぞれ水素、メチル基を表す。

Xは、 CR_6 またはNである。

Y、Zは、CまたはNである。

【0010】

本発明は、さらに、少なくとも薬物担体と、少なくとも一つの本願に記載の式(1)化合物およびその薬学的に許容される塩とを含み、CDK4/6阻害剤の用途とする、医薬品組成物を提供する。

10

【0011】

本願に記載の「 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基」とは、メチル基、エチル基、n-プロピル基またはイソプロピル基をいい、「 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基」とは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-3-ブチル基、1,1-ジメチル-1-プロピル基または2,2-ジメチル-1-プロピル基をいい、前記「ハロゲン」とは、F、Cl、BrまたはIをいい、前記「 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基」とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいい、前記「 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基」とは、シクロプロピル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基をいう。

20

【0012】

本発明の典型的な化合物は、次の表1の化合物：

【表 1】

化合物	構造式	化合物	構造式
I-1		I-2	
I-3		I-4	
I-5		I-6	
I-7		I-8	
I-9		I-10	
I-11		I-12	
I-13		I-14	
I-15		I-16	

10

20

30

40

I-17		I-18	
I-19		I-20	
I-21		I-22	
I-23		I-24	
I-25		I-26	
I-27		I-28	
I-29		I-30	
I-31		I-32	
I-33		I-34	

10

20

30

40

I-35		I-36	
I-37		I-38	
I-39		I-40	
I-41		I-42	
I-43		I-44	
I-45		I-46	
I-47		I-48	

またはこれらの薬学的に許容される塩を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 1 3 】

薬学的に許容される塩の例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、シュウ酸塩などの無機塩および有機塩が挙げられる。

【 0 0 1 4 】

本発明の化合物は、次の合成方法 1 を用いて製造することができる。

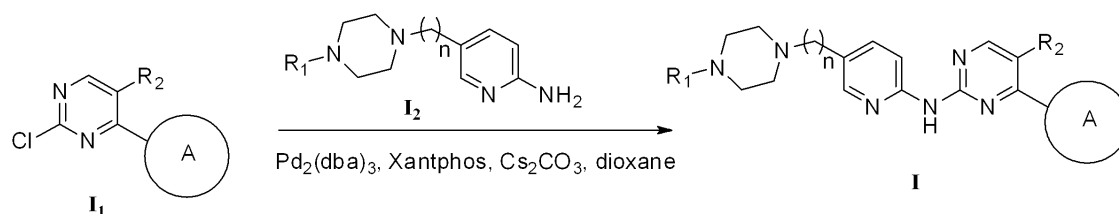
10

20

30

40

【化4】



【0015】

文献 (COATES DAVID ANDREWら, W02010075074A1) において報告されている手順により最終生成物Iを製造し、すなわち置換2-クロロピリミジン (I₁) とアミン (I₂) を触媒反応させて目的生成物Iを得る。

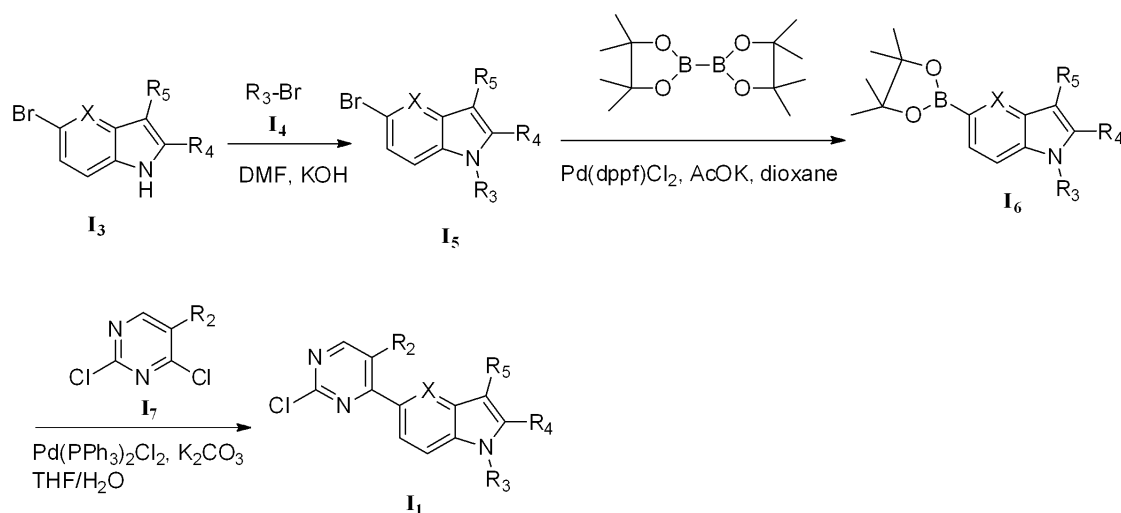
10

【0016】

式中、2-クロロピリミジン (I₁) の製造は、次の方法2および方法3により行うことができる。

方法2：

【化5】



20

30

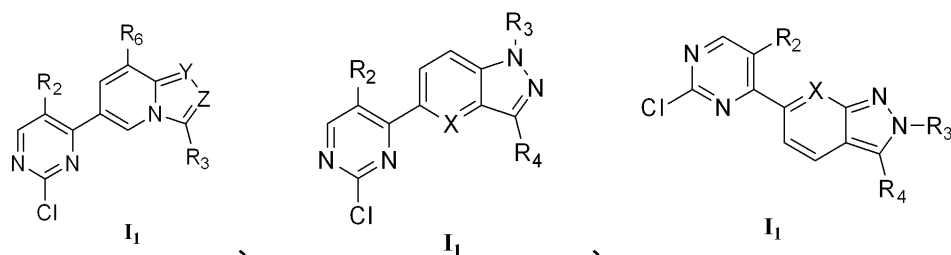
【0017】

文献 (B Corbel, FO Michaudら J. Heter. Chem. 2007, pp793およびM0 Frederick, DP Kjell, Tetra. Lett. 2015, pp949) の方法を参照し、原料I₃は、アルカリ性条件の下で、臭化物 (I₄) と反応してI₅が得られ、I₅はそれぞれビス (ピナコラト) ジボロン、2,4-ニクロロピリミジン (I₇) と、鈴木カップリング反応させてI₁を得る。

【0018】

方法2の方法により、さらに次のI₁化合物を製造することができる。

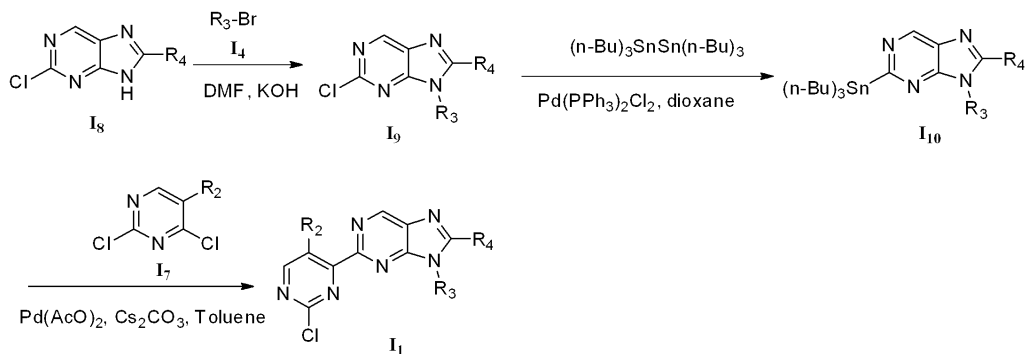
【化6】



40

方法3：

【化 7】



10

【 0 0 1 9 】

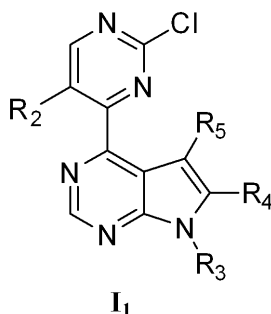
文献 (AJ Majeed, OE Antonsenら, Tetra. 1989, pp993; Gatti Mcarthur, Silvia, Goetschi, Erwinら, WO2007110337A1およびChen, Yuzhong; Sharpeら, WO2009061761A2)の方法を参照し、原料 I_8 は、アルカリ性条件の下で、臭化物(I_4)と反応して I_9 が得られ、 I_9 はそれぞれビス(トリブチルスズ)、2,4-ニクロロピリミジン(I_7)とカップリング反応させて I_1 を得る。

【 0 0 2 0 】

方法3の方法により、さらに次の I_1 化合物を製造することができる。

20

【化 8】



30

【 0 0 2 1 】

本発明は、前記2,4-二置換ピリミジン誘導体をCDK4/6阻害剤とすることに関し、前記化合物は、癌などの、CDK4/6が関与する細胞周期制御失調に起因する各種臨床疾患に用いることができる。こうした疾患は、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸癌、直腸癌、肝癌、メラノーマ、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、肺癌、胃癌および膵臓癌を含むが、これらに限定されない。本発明の2,4-二置換ピリミジン誘導体およびその薬学的に許容される塩は、CDK4/6阻害剤として使用される。本発明の2,4-二置換ピリミジン誘導体およびその薬学的に許容される塩は、CDK4/6に関連する癌の予防用または治療用のCDK4/6阻害剤として使用される。

【 0 0 2 2 】

40

本発明の誘導体は、疾患治療の実施中に、組成物を、経口投与、注射等の方式で、関連する癌およびその他の疾患の治療に用いることができる。

【 0 0 2 3 】

前記組成物は、治療有効量の上記化合物またはその薬学的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む。

【 0 0 2 4 】

前記担体とは、水などの希釈剤および賦形剤、ビタミン誘導体、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、デンプンなどの充填剤、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなどの崩壊剤等の薬学分野の通常の担体をいい、また、香料および甘味料などのその他の助剤を組成物の中に加えてもよい。

50

【0025】

経口投与に用いるとき、通常の固形製剤如錠剤、散剤またはカプセル等に製造することができ、注射に用いるとき、注射液に製造することができる。

【0026】

本発明の組成物の各種剤形は、医学分野の通常の方法を用いて製造することができ、有効成分の含有量は0.1%~99.5%(重量比)である。

【0027】

本発明の用量は、投与経路、患者の年齢、体重、治療する疾患のタイプおよび重篤度等によって変化し、1日あたりの用量は0.005~30mg/kg体重(経口投与)または0.005~30mg/kg体重(注射)である。

10

【実施例】

【0028】

次に、具体的な実施例と合わせ、本発明についてさらに説明するが、これらの実施例は、本発明の範囲を制限するものではない。

【0029】

(実施例1)

化合物(1-1) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【0030】

ステップ1: 5-ブロモインドール(1.0g, 5.1mmol)、2-ブロモプロパン(0.94g, 7.65mmol)、水酸化カリウム(0.43g, 7.65mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF, 10mL)の中に加え、N₂環境下において70℃で10時間反応させた。反応液の中にH₂O(50mL)/酢酸エチル(50mL)を加え、攪拌して抽出し、有機層を乾燥、濾過、濃縮した後にシリカゲルカラム(溶離液酢酸エチル/石油エーテル:1/30~1/10)に通し、白色固体1-イソプロピル-5-ブロモ-1H-インドール(0.8g, 収率66%)を得た。

20

【0031】

ステップ2: 1-イソプロピル-5-ブロモ-1H-インドール(0.8g, 3.36mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.02g, 4.0mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.25g, 0.34mmol)、酢酸カリウム(0.66g, 6.72mmol)を1,4-ジオキサン(15mL)の中に加え、N₂環境下において80℃で5時間反応させた。乾燥するまで溶剤を濃縮し、残留物の中にH₂O(50mL)/酢酸エチル(50mL)を加え、攪拌して抽出し、有機層を乾燥、濾過、濃縮した後に粗製1-イソプロピル-5-ボロン酸ピナコールエステル-1H-インドール(0.96g, 100%収率で計算)を得た。

30

【0032】

ステップ3: 1-イソプロピル-5-ボロン酸ピナコールエステル-1H-インドール(0.96g, 3.36mmol)、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(0.62g, 3.7mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.23g, 0.34mmol)、K₂CO₃(0.93g, 8.66mmol)をテトラヒドロフラン(15mL)/H₂O(3mL)の中に加え、N₂環境下において80℃で6時間反応させた。反応液の中にH₂O(50mL)/酢酸エチル(50mL)を加え、攪拌して抽出し、有機層を乾燥、濾過、濃縮した後にシリカゲルカラム(溶離液酢酸エチル/石油エーテル:1/30~1/20)に通し、白色固体1-イソプロピル-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール(0.5g, 2プロセス収率51.5%)を得た。MS(m/z):291[M+H]⁺。

40

【0033】

ステップ4: 1-イソプロピル-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール(150mg, 0.52mmol)、5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミン(14mg, 0.52mmol)、Pd₂(dba)₃(50mg, 0.052mmol)、Xantphos(45mg, 0.05278mmol)および炭酸セシウム(254mg, 0.78mmol)を1,4-ジオキサン(815mL)の中に加え、N₂環境下において100℃で8時間反応させた。乾燥するまで溶剤を濃縮し、残留物にH₂O(30mL)/ジクロロメタン(DCM, 50mL)を加え、攪拌して抽出し、有機層を乾燥、濾過、濃縮して、淡黄色固体を得て、シリカゲルカラム(溶離液ジクロロメタン/メタノール:1/30~1/20)に通し、淡黄色固体N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオ

50

ロ-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン (I-1, 125mg, 収率50.9%)を得た。MS(m/z): 474[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.91 (br, 1H), 11.62 (br, 1H), 8.78-8.77 (d, J = 4.0Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38-8.36 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.03-8.01 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.97-7.95 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.76-7.74 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.67-7.66 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.69-6.68 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.42(m, 6H), 3.17(m, 4H), 1.50-1.49 (d, J = 4.0Hz, 6H), 1.28-1.24 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

【0034】

(実施例2)

化合物 (I-2) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

10

【0035】

化合物I-2の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-イソプロピル-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドールおよび4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルであり、実施例1のステップ4で反応させた後、N-(5-(4-カルボン酸tert-ブチル-1-ピペラジニル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミンを得て、この中間体は、さらに3N塩酸酢酸エチルによってBOCを脱保護した後、淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-2)を得た。MS(m/z): 432[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.65 (br, 1H), 9.70 (br, 2H), 8.77-8.76 (d, J = 4.0Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01-8.00 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.85-7.83 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.76-7.74 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.68-7.67 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.69-6.68 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 3.69-3.46 (m, 8H), 1.51-1.49 (d, J = 8.0Hz, 6H)。

20

【0036】

(実施例3)

化合物 (I-3) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-3-アセチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【0037】

化合物I-3の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-シクロペンチル-3-アセチル-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび1-シクロペンチル-3-アセチル-5-ボロン酸ピナコールエステル-1H-インドール(出発原料は、プロモシクロペンタンおよび3-アセチル-5-プロモ-1H-インドールである)である)ならびに4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-3-アセチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-3)を得た。MS(m/z): 500[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.67 (br, 1H), 9.73 (br, 2H), 9.39 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69-8.67 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 4.89-4.83 (m, 1H), 3.69-3.46 (m, 8H), 2.73 (s, 3H), 2.02-1.67 (m, 8H)。

30

40

【0038】

(実施例4)

化合物 (I-4) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-3-アセチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【0039】

化合物I-4の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-シクロペンチル-3-アセチル-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドールおよび5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-3-アセチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン (I-4)を得た。MS(m/z): 542[M+H]⁺。 ¹H NMR

50

(DMSO- d_6): δ : 11.93 (br, 1H), 11.63 (br, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.78-8.77 (d, J = 4.0Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 2H), 7.97-7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.41-4.21 (m, 13H), 2.01-1.69 (m, 8H), 1.28-1.24 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

【 0 0 4 0 】

(実施例5)

化合物 (I-5) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 4 1 】

化合物 I-5 の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、2,3-ジメチル-6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-2H-インダゾール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび2,3-ジメチル-6-ブromo-2H-インダゾールである)ならびに4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-5) を得た。MS(m/z):419[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO- d_6): δ : 11.68 (br, 1H), 9.75 (br, 2H), 9.37 (s, 1H), 8.80-8.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 2H), 4.53 (s, 3H), 4.35-4.21 (m, 11H)。

【 0 0 4 2 】

(実施例6)

化合物 (I-6) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-イソプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 4 3 】

化合物 I-6 の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、3-イソプロピル-6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび3-イソプロピル-6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンである)ならびに5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-イソプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン (I-6) を得た。MS(m/z):476[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO- d_6): δ : 11.93 (br, 1H), 11.61 (br, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.83-8.79 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.03-7.01 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.21-4.02 (m, 9H), 1.53-1.51 (d, J = 8.0Hz, 6H), 1.28-1.24 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

【 0 0 4 4 】

(実施例7)

化合物 (I-7) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-イソプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 4 5 】

化合物 I-7 の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、3-イソプロピル-6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンおよび4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-イソプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-7) を得た。MS(m/z):434[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO- d_6): δ : 11.69 (br, 1H), 9.81 (br, 2H), 9.67 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 4.33-4.20 (m, 9H), 1.51-1.49 (d, J = 8.0Hz, 6H)。

【 0 0 4 6 】

(実施例8)

化合物 (I-8) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-イソブ

10

20

30

40

50

ロピル-8-メチル-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン

【0047】

2-クロロ-9-イソプロピル-8-メチル-9H-プリン(合成方法は実施例1のステップ1による, 500mg, 2.38mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (167mg, 0.24mmol)、ビス(トリブチルスズ) (1.45g, 2.50mmol)を1,4-ジオキサン (10mL) の中に加え、N₂環境下において80 °Cで5時間反応させた。乾燥するまで溶剤を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (溶離液酢酸エチル/石油エーテル: 1/30 ~ 1/20) に通り、2-トリブチルスズ-9-イソプロピル-8-メチル-9H-プリン (700mg, 収率63.2%) を得た。

【0048】

2-トリブチルスズ-9-イソプロピル-8-メチル-9H-プリン (700mg, 1.51mmol)、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (276mg, 1.65mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (110mg, 0.15mmol)、K₂CO₃ (415mg, 3.01mmol)を1,4-ジオキサン (10mL) の中に加え、N₂環境下において80 °Cで6時間反応させた。反応液の中にH₂O (50mL) / 酢酸エチル (50mL) を加え、攪拌して抽出し、有機層を乾燥、濾過、濃縮した後にシリカゲルカラム (溶離液酢酸エチル/石油エーテル: 1/30 ~ 1/20) に通し、白色固体9-イソプロピル-8-メチル-2-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-9H-プリン (350mg, 収率76.1%) を得た。MS(m/z): 308 [M+H]⁺。

【0049】

化合物I-8の製造は、実施例1および2の方法により、9-イソプロピル-8-メチル-2-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-9H-プリンおよび4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを原料として、淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-イソプロピル-8-メチル-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-8) を得た。MS(m/z): 449[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.68 (br, 1H), 9.83 (br, 2H), 9.81 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.86-5.81 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 8H), 2.85 (s, 3H), 1.55-1.54 (d, J = 4.0Hz, 6H)。

【0050】

(実施例9)

化合物 (I-9) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-イソプロピル-8-メチル-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン

【0051】

化合物I-9の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、9-イソプロピル-8-メチル-2-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-9H-プリンおよび5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-イソプロピル-8-メチル-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン (I-9) を得た。MS(m/z): 491[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.95 (br, 1H), 11.64 (br, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.03-7.01 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.88-5.83 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.21-4.02 (m, 13H), 1.54-1.53 (d, J = 4.0Hz, 6H), 1.28-1.24 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

【0052】

(実施例10)

化合物 (I-10) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-6-カルボン酸ジメチルアミド-7-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン

【0053】

化合物I-10の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、5-フルオロ-6-カルボン酸ジメチルアミド-7-イソプロピル-4-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(合成方法は実施例8に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび2-クロロ-5-フルオロ-6-カルボン酸ジメチルアミド-7-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンである)ならびに4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カ

10

20

30

40

50

ルボン酸tert-ブチルである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-6-カルボン酸ジメチルアミド-7-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩(I-10)を得た。MS(m/z): 523[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.67 (br, 1H), 9.82 (br, 2H), 9.83 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.85-5.82 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 14H), 1.56-1.55 (d, J = 4.0Hz, 6H)。

【0054】

(実施例11)

化合物(I-11) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(6-メチル-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピリミジン-2-アミ

10

ン

【0055】

化合物I-11の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、6-メチル-7-シクロペンチル-4-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(合成方法は実施例10に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび6-メチル-7-シクロペンチル-4-プロモ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンである)ならびに5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(6-メチル-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン(I-11)を得た。MS(m/z): 516[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.93 (br, 1H), 11.62 (br, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.21-4.03 (m, 10H), 2.10-1.68 (m, 11H), 1.26-1.22 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

20

【0056】

(実施例12)

化合物(I-12) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(2-メチル-3-シクロペンチル-2H-7-アザインダゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン

【0057】

化合物I-12の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、2-メチル-3-シクロペンチル-6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-2H-7-アザインダゾール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび2-メチル-3-シクロペンチル-6-プロモ-2H-インダゾールである)ならびに4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(2-メチル-3-シクロペンチル-2H-7-アザインダゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩(I-12)を得た。MS(m/z): 474[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.71 (br, 1H), 9.79 (br, 2H), 9.38 (s, 1H), 8.80-8.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 4.47 (s, 3H), 4.36-4.21 (m, 8H), 1.57-1.29 (m, 8H)。

30

【0058】

(実施例13)

化合物(I-13) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-3-カルバモイル-4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

40

【0059】

化合物I-13の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-イソプロピル-3-カルバモイル-4-フルオロ-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび1-イソプロピル-3-カルバモイル-4-フルオロ-5-プロモ-1H-インダゾール(出発原料はイソプロピルプロミドおよび3-カルバモイル-4-フルオロ-5-プロモ-1H-インダゾールである)である)ならびに4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡白色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イ

50

ソプロピル-3-カルバモイル-4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-13) を得た。MS(m/z):494[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 12.11 (br, 2H), 1.68 (br, 1H), 9.71 (br, 2H), 9.39 (s, 1H), 8.68-8.66 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.02-8.00 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.67-3.46 (m, 8H), 1.24-1.20 (d, J = 8.0Hz, 6H)。

【 0 0 6 0 】

(実施例14)

化合物 (I-14) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-2-カルボン酸ジメチルアミド-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 6 1 】

化合物I-14の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-シクロペンチル-2-カルボン酸ジメチルアミド-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび1-シクロペンチル-2-カルボン酸ジメチルアミド-5-ボロン酸ピナコールエステル-1H-インドール(出発原料はブロモシクロペンタンおよび2-カルボン酸ジメチルアミド-5-ブromo-1H-インドールである)である)ならびに4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルである。淡白色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-2-カルボン酸ジメチルアミド-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-14) を得た。MS(m/z):529[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.66 (br, 1H), 9.71 (br, 2H), 9.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 4.88-4.82 (m, 1H), 3.68-3.46 (m, 14H), 2.01-1.68 (m, 8H)。

【 0 0 6 2 】

(実施例15)

化合物 (I-15) N-(5-(4-メチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-クロロ-4-(1-(3-ペンチル)-2-アセチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 6 3 】

化合物I-15の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-(3-ペンチル)-2-アセチル-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび1-(3-ペンチル)-2-アセチル-5-ボロン酸ピナコールエステル-1H-インドール(出発原料は、3-ブromoペンタンおよび2-アセチル-5-ブromo-1H-インドールである)である)ならびに5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。白色固体目的生成物N-(5-(4-メチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-クロロ-4-(1-(3-ペンチル)-2-アセチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン (I-15) を得た。MS(m/z):547 [M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.91 (br, 1H), 11.62 (br, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, J = 4.0Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37-8.34 (m, 2H), 7.97-7.95 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.66-7.64 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.40-4.21(m, 8H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 4H), 1.02-0.98 (m, 6H)。

【 0 0 6 4 】

(実施例16)

化合物 (I-16) N-(5-(4-イソプロピルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-4-(1,2-ジメチル-3-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 6 5 】

化合物I-16の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1,2-ジメチル-3-トリフルオロメチル-5-(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-ピリミジンおよび1,2-ジメチル-3-トリフルオロメチル-5-ボロン酸ピナコールエステル-1H-インドール(出発原料は、ヨードメタンおよび2-メチル-3-トリフルオロメチル-5-ブromo-1H-インドールである)である)ならびに5-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。白色固体目的生成物N-(5-(

10

20

30

40

50

4-イソプロピルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-4-(1,2-ジメチル-3-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン (I-16) である。MS(m/z): 524[M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.90 (br, 1H), 11.63 (br, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.78-8.77 (d, J = 4.0Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38-8.35 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.52 (s, 3H), 4.42-4.19 (m, 12H), 1.25-1.21 (d, J = 8.0Hz, 6H)。

【 0 0 6 6 】

(実施例17)

化合物 (I-17) N-(5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロプロピル-2-シアノ-3-イソプロピル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

10

【 0 0 6 7 】

化合物I-17の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-シクロプロピル-2-シアノ-3-イソプロピル-5-(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロ-ピリミジンおよび1-シクロプロピル-2-シアノ-3-イソプロピル-5-ボロン酸ピナコールエステル-1H-インドール(出発原料は、ブromoシクロプロパンおよび1-シクロプロピル-2-シアノ-5-ブromo-1H-インドールである)である)ならびに5-[(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロプロピル-2-シアノ-3-イソプロピル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン (I-17) を得た。MS(m/z): 552[M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.91 (br, 1H), 11.62 (br, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.78-8.75 (m, 2H), 8.39-8.36 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.43-4.19 (m, 10H), 1.25-1.20 (m, 7H), 0.95-0.82 (m, 8H)。

20

【 0 0 6 8 】

(実施例18)

化合物 (I-18) N-(5-(4-シクロヘプチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロブチル-3-シクロプロピル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 6 9 】

化合物I-18の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-シクロブチル-3-シクロプロピル-5-(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロ-ピリミジンおよび1-シクロブチル-3-シクロプロピル-5-ボロン酸ピナコールエステル-1H-インドール(出発原料は、ブromoシクロブタンおよび3-シクロプロピル-5-ブromo-1H-インドールである)である)ならびに5-[(4-シクロヘプチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-シクロヘプチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロブチル-3-シクロプロピル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン (I-18) を得た。MS(m/z): 594[M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.91 (br, 1H), 11.62 (br, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.79-8.76 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 2H), 7.90-7.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.43-4.13 (m, 15H), 1.25-1.01 (m, 17H)。

30

40

【 0 0 7 0 】

(実施例19)

化合物 (I-19) N-(5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロヘキシル-3-シクロブチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 7 1 】

化合物I-19の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-シクロヘキシル-3-シクロブチル-5-(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール(合成方法は実施例1に類似し、

50

出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロ-ピリミジンおよび1-シクロヘキシル-3-シクロブチル-5-ボロン酸ピナコールエステル-1H-インドール（出発原料は、ブロモシクロヘキサンおよび3-シクロブチル-5-ブromo-1H-インドールである）である）ならびに5-[(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロヘキシル-3-シクロブチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン（I-19）を得た。MS(m/z): 622[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.92 (br, 1H), 11.63 (br, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.80-8.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 2H), 7.90-7.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.83-4.68 (m, 3H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.45-4.11 (m, 15H), 1.27-1.01 (m, 20H)。

10

【0072】

(実施例20)

化合物(I-20) N-(5-(4-シクロペンチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロヘブチル-3-アセチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【0073】

化合物I-20の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-シクロヘブチル-3-アセチル-5-(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロ-ピリミジンおよび1-シクロヘブチル-3-アセチル-5-ボロン酸ピナコールエステル-1H-インドール（出発原料は、ブロモシクロヘブタンおよび3-アセチル-5-ブromo-1H-インドールである）である）ならびに5-[(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。白色固体目的生成物N-(5-(4-シクロペンチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロヘブチル-3-アセチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン（I-20）を得た。MS(m/z): 610[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.91 (br, 1H), 11.63 (br, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.81-8.79 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41-8.37 (m, 2H), 7.90-7.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.66-7.65 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.81-4.69 (m, 3H), 4.43-4.21 (m, 12H), 1.29-1.03 (m, 20H)。

20

【0074】

(実施例21)

化合物(I-21) N-(5-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-シクロペンチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

30

【0075】

化合物I-21の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-イソプロピル-2-シクロペンチル-5-(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロ-ピリミジンおよび1-イソプロピル-2-シクロペンチル-5-ボロン酸ピナコールエステル-1H-インドール（出発原料は、イソプロピルブロミドおよび2-シクロペンチル-5-ブromo-1H-インドールである）である）ならびに5-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンである。白色固体目的生成物N-(5-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-シクロペンチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン（I-21）を得た。MS(m/z): 554[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.92 (br, 1H), 11.65 (br, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.80-8.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40-8.37 (m, 2H), 7.90-7.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.81-5.70 (m, 1H), 4.41-4.21 (m, 10H), 1.57-1.02 (m, 20H)。

40

【0076】

(実施例22)

化合物(I-22) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-2-カルボン酸ジメチルアミド-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【0077】

50

化合物I-22の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-シクロペンチル-2-カルボン酸ジメチルアミド-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドールおよび5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-2-カルボン酸ジメチルアミド-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン (I-22) を得た。MS(m/z): 572[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.92 (br, 1H), 11.65 (br, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.78-8.76 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 2H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.67-7.65 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.21 (s, 6H), 3.68-3.48 (m, 10H), 2.02-1.69 (m, 8H), 1.26-1.22 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

10

【 0 0 7 8 】

(実施例23)

化合物 (I-23) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-アセチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 7 9 】

化合物I-23の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-イソプロピル-2-アセチル-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび1-イソプロピル-2-アセチル-5-ボロン酸ピナコールエステル-1H-インドール(出発原料は、イソプロピルブロミドおよび2-アセチル-5-ブロモ-1H-インドールである)である)ならびに4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-アセチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-23) を得た。MS(m/z): 474[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.69 (br, 1H), 9.75 (br, 2H), 9.38 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69-8.67 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 4.89-4.83 (m, 1H), 3.69-3.48 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 1.67-1.65 (d, J = 8.0Hz, 6H)。

20

【 0 0 8 0 】

(実施例24)

化合物 (I-24) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-アセチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

30

【 0 0 8 1 】

化合物I-24の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-イソプロピル-2-アセチル-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドールおよび5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-アセチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン (I-24) を得た。MS(m/z): 516[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.93 (br, 1H), 11.67 (br, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.78-8.76 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 2H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.67-7.65 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.68-3.51 (m, 10H), 2.67 (s, 3H), 1.67-1.65 (d, J = 8.0Hz, 6H), 1.27-1.23 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

40

【 0 0 8 2 】

(実施例25)

化合物 (I-25) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-カルボン酸ジメチルアミド-1H-4-アザインドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 8 3 】

化合物I-25の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-イソプロピル-2-カルボン酸ジメチルアミド-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-4-アザインドール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび1-イソプロピル-2-カルボン酸ジメチルアミド-5-ボロン酸ピナコールエステル-1H-4-アザインドール(出発原料は、イソプロピルブロミドおよび2-カルボン酸ジメチルアミド-5-ブロ

50

モ-1H-4-アザインドールである)である)ならびに4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-カルボン酸ジメチルアミド-1H-4-アザインドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩(1-25)を得た。MS(m/z): 504[M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.69 (br, 1H), 9.77 (br, 2H), 9.39 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69-8.67 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.82-4.51 (m, 15H), 1.67-1.65 (d, J = 8.0Hz, 6H)。

【0084】

(実施例26)

化合物(1-26) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-カルボン酸ジメチルアミド-1H-4-アザインドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【0085】

化合物1-26の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-イソプロピル-2-カルボン酸ジメチルアミド-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-4-アザインドールおよび5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-カルボン酸ジメチルアミド-1H-4-アザインドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン(1-26)を得た。MS(m/z): 546[M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.92 (br, 1H), 11.68 (br, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.78-8.76 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 2H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.67-7.65 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.21 (s, 6H), 3.68-3.53 (m, 10H), 2.67 (s, 3H), 1.67-1.66 (d, J = 4.0Hz, 6H), 1.29-1.25 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

【0086】

(実施例27)

化合物(1-27) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-カルボン酸ジメチルアミド-1H-4-フルオロインドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【0087】

化合物1-27の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-イソプロピル-2-カルボン酸ジメチルアミド-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-4-フルオロインドールおよび5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-カルボン酸ジメチルアミド-1H-4-フルオロインドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン(1-27)を得た。MS(m/z): 563[M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.91 (br, 1H), 11.69 (br, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.78-8.76 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 2H), 7.99-7.97 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.23 (s, 6H), 3.68-3.52 (m, 10H), 2.67 (s, 3H), 1.69-1.67 (d, J = 4.0Hz, 6H), 1.29-1.25 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

【0088】

(実施例28)

化合物(1-28) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-カルボン酸ジメチルアミド-1H-4-フルオロインドール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【0089】

化合物1-28の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-イソプロピル-2-カルボン酸ジメチルアミド-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-4-フルオロインドールおよび4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-2-カルボン酸ジメチルアミド-1H-4-フルオロインドール-5-イル)ピリミジン-2-

10

20

30

40

50

アミン塩酸塩 (I-28) を得た。MS(m/z): 521[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.67 (br, 1H), 9.76 (br, 2H), 9.41 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.69-8.67 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.00-7.98 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.77-4.62 (m, 14H), 1.68-1.66 (d, J = 8.0Hz, 6H)。

【 0 0 9 0 】

(実施例29)

化合物 (I-29) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(2-シクロプロピル-3-アセチル-2H-7-アザインダゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 9 1 】

化合物 I-29 の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、2-シクロプロピル-3-アセチル-6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-2H-7-アザインダゾール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび2-シクロプロピル-3-アセチル-6-ブromo-2H-7-アザインダゾールである)ならびに4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(2-シクロプロピル-3-アセチル-2H-7-アザインダゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-29) を得た。MS(m/z): 474[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.69 (br, 1H), 9.78 (br, 2H), 9.35 (s, 1H), 8.80-8.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.00-7.98 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 4.41-4.21 (m, 8H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.02-0.88 (m, 4H)。

【 0 0 9 2 】

(実施例30)

化合物 (I-30) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(2-メチル-3-イソプロピル-2H-7-クロロ-インダゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 9 3 】

化合物 I-30 の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、2-メチル-3-イソプロピル-7-クロロ-6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-2H-インダゾールおよび4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(2-メチル-3-イソプロピル-2H-7-クロロ-インダゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-30) を得た。MS(m/z): 482[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.71 (br, 1H), 9.80 (br, 2H), 9.37 (s, 1H), 8.80-8.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.00-7.98 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 4.79(s, 3H), 4.41-4.20 (m, 9H), 1.68-1.66 (d, J = 8.0Hz, 6H)。

【 0 0 9 4 】

(実施例31)

化合物 (I-31) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(2-メチル-3-カルボン酸ジメチルアミド-2H-7-フルオロ-インダゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 9 5 】

化合物 I-31 の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、2-メチル-3-カルボン酸ジメチルアミド-7-フルオロ-6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-2H-インダゾールおよび4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(2-メチル-3-カルボン酸ジメチルアミド-2H-7-フルオロ-インダゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-31) を得た。MS(m/z): 494[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.70 (br, 1H), 9.81 (br, 2H), 9.37 (s, 1H), 8.80-8.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.00-7.98 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 4.78 (s, 3H), 4.41-4.18 (m, 14H)。

【 0 0 9 6 】

(実施例32)

化合物 (I-32) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-アセチル-3-シクロプロピル-8-フルオロ-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミ

ン

【 0 0 9 7 】

化合物I-32の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-アセチル-3-シクロプロピル-8-フルオロ-6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)ピリミジンおよび4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-アセチル-3-シクロプロピル-8-フルオロ-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-32) を得た。MS(m/z): 491[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.71 (br, 1H), 9.79 (br, 2H), 9.71 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.32-4.20 (m, 8H), 2.79 (s, 3H), 2.01-1.51 (m, 5H)。

10

【 0 0 9 8 】

(実施例33)

化合物 (I-33) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 0 9 9 】

化合物I-33の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、3-トリフルオロメチル-6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび3-トリフルオロメチル-6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンである)ならびに5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン (I-33) を得た。MS(m/z): 502[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.91 (br, 1H), 11.63 (br, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.83-8.79 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.02-7.00 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.58-3.42 (m, 10H), 1.28-1.24 (t, J = 8.0 Hz, 3H)。

20

【 0 1 0 0 】

(実施例34)

化合物 (I-34) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-シアノ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン

30

【 0 1 0 1 】

化合物I-34の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、3-シアノ-6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび3-シアノ-6-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジンである)ならびに5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-シアノ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン (I-34) を得た。MS(m/z): 458[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.93 (br, 1H), 11.67 (br, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 3H), 7.80-7.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.59-3.42 (m, 10H), 1.26-1.22 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

40

【 0 1 0 2 】

(実施例35)

化合物 (I-35) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-アセチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 1 0 3 】

化合物I-35の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、3-アセチル-6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび3-アセチル-6-ブロモ-[

50

1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンである)ならびに5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-アセチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン (I-35) を得た。MS(m/z): 476[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.93 (br, 1H), 11.68 (br, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.81-8.77 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.89-6.87 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.55-3.42 (m, 10H), 1.29-1.25 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

【0104】

(実施例36)

化合物 (I-36) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン

10

【0105】

化合物I-36の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、3-シクロプロピル-6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび3-シクロプロピル-6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンである)ならびに5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン (I-36) を得た。MS(m/z): 474[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.91 (br, 1H), 11.69 (br, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.80-8.76 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.89-6.87 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.58-3.47 (m, 10H), 2.02-1.57 (m, 8H)。

20

【0106】

(実施例37)

化合物 (I-37) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-シクロペンチル-8-カルボン酸ジメチルアミド-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン

【0107】

化合物I-37の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、9-シクロペンチル-8-カルボン酸ジメチルアミド-2-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-9H-プリン(合成方法は実施例8に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび9-シクロペンチル-8-カルボン酸ジメチルアミド-2-ブromo-9H-プリンである)ならびに4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-シクロペンチル-8-カルボン酸ジメチルアミド-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-37) を得た。MS(m/z): 546[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.75 (br, 1H), 11.60 (br, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.61 (s, 6H), 3.15-3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 8H)。

30

【0108】

(実施例38)

化合物 (I-38) N-(5-(4-メチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-イソプロピル-8-アセチル-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン

40

【0109】

化合物I-38の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、9-イソプロピル-8-アセチル-2-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-9H-プリン(合成方法は実施例8に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび9-イソプロピル-8-アセチル-2-ブromo-9H-プリンである)ならびに5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-メチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-イソプロピル-8-アセチル-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン (I-38) を得た。MS(m/z): 505[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.92 (br, 1H), 11.62 (br, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, J = 8.0Hz, 1

50

H), 7.03-7.01 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.88-5.83 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.51 (s, 3H), 4.23-4.04 (m, 11H), 2.24-2.23 (d, J = 4.0Hz, 6H)。

【 0 1 1 0 】

(実施例39)

化合物 (I-39) N-(5-(4-メチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-(3-ペンチル)-8-イソプロピル-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 1 1 1 】

化合物 I-39 の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、9-(3-ペンチル)-8-イソプロピル-2-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-9H-プリン(合成方法は実施例8に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび9-(3-ペンチル)-8-イソプロピル-2-プロモ-9H-プリンである)ならびに5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-メチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-(3-ペンチル)-8-イソプロピル-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン (I-39) を得た。MS(m/z): 533[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.91 (br, 1H), 11.62 (br, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.01-6.99 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 3H), 4.20-4.03 (m, 11H), 2.15-2.10 (m, 4H), 1.55-1.54 (d, J = 4.0Hz, 6H), 1.26-1.24 (d, J = 8.0Hz, 6H)。

【 0 1 1 2 】

(実施例40)

化合物 (I-40) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-メチル-8-カルボン酸ジメチルアミド-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 1 1 3 】

化合物 I-40 の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、9-メチル-8-カルボン酸ジメチルアミド-2-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-9H-プリン(合成方法は実施例8に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび9-メチル-8-カルボン酸ジメチルアミド-2-プロモ-9H-プリンである)ならびに5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-メチル-8-カルボン酸ジメチルアミド-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン (I-40) を得た。MS(m/z): 520[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.91 (br, 1H), 11.62 (br, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.89 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.22-4.02 (m, 16H), 1.28-1.24 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

【 0 1 1 4 】

(実施例41)

化合物 (I-41) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(6-アセチル-7-シクロプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 1 1 5 】

化合物 I-41 の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、6-アセチル-7-シクロプロピル-4-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(合成方法は実施例10に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび6-アセチル-7-シクロプロピル-4-プロモ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンである)ならびに5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(6-アセチル-7-シクロプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン (I-41) を得た。MS(m/z): 516[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.91 (br, 1H), 11.62 (br, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.01-6.99 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.23-4.04 (m, 11H), 3.57 (s, 3H), 1.28-1.24 (t, J = 8.0Hz, 3H), 2.08-1.68 (m, 4H)。

【 0 1 1 6 】

(実施例42)

化合物 (I-42) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(5-シアノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 1 1 7 】

化合物 I-42 の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、5-シアノ-7-メチル-4-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(合成方法は実施例10に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび5-シアノ-7-メチル-4-ブromo-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンである)ならびに5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。淡黄色固体目的生成物 N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(5-シアノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン (I-42) を得た。MS(m/z): 473[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.91 (br, 1H), 11.63 (br, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.636.61 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.52 (s, 3H), 4.21-4.03 (m, 10H), 1.25-1.21 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

10

【 0 1 1 8 】

(実施例43)

化合物 (I-43) N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-3-カルボン酸ジメチルアミド-1H-インダゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 1 1 9 】

化合物 I-43 の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-シクロペンチル-3-カルボン酸ジメチルアミド-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび1-シクロペンチル-3-カルボン酸ジメチルアミド-5-ブromo-1H-インダゾール(出発原料は、ブromoシクロペンタンおよび3-カルボン酸ジメチルアミド-5-ブromo-1H-インダゾールである)である)ならびに4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルである。淡白色固体目的生成物 N-(5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-3-カルボン酸ジメチルアミド-1H-インダゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (I-43) を得た。MS(m/z): 530[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.67 (br, 1H), 9.70 (br, 2H), 9.38 (s, 1H), 8.69-8.65 (m, 2H), 8.02-8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 4.88-4.82 (m, 1H), 3.69-3.47 (m, 14H), 2.10-1.57 (m, 8H)。

20

30

【 0 1 2 0 】

(実施例44)

化合物 (I-44) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-3-アセチル-1H-インダゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 1 2 1 】

化合物 I-44 の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-イソプロピル-3-アセチル-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび1-イソプロピル-3-アセチル-5-ブromo-1H-インダゾール(出発原料は、イソプロピルブromidおよび3-アセチル-5-ブromo-1H-インダゾールである)である)ならびに5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。灰白色固体目的生成物 N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-イソプロピル-3-アセチル-1H-インダゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン (I-44) を得た。MS(m/z): 517[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.90 (br, 1H), 11.69 (br, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.80-8.77 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.79-7.77 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.88-6.86 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.59-3.47 (m, 10H), 2.79 (s, 3H), 1.69-1.67 (d, J = 4.0Hz, 6H), 1.29-1.25 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

40

【 0 1 2 2 】

50

(実施例45)

化合物 (I-45) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-3-メチル-4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【0123】

化合物I-45の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-シクロペンチル-3-メチル-4-フルオロ-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび1-シクロペンチル-3-メチル-4-フルオロ-5-ブromo-1H-インダゾール(出発原料は、ブromoシクロペンタンおよび3-メチル-4-フルオロ-5-ブromo-1H-インダゾールである)である)ならびに5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。白色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-3-メチル-4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン (I-45) を得た。MS(m/z): 533[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.89 (br, 1H), 11.71 (br, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.81-8.79 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.78-7.76 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.61-3.49 (m, 10H), 2.15-1.67 (m, 11H), 1.28-1.24 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

【0124】

(実施例46)

化合物 (I-46) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-3-トリフルオロメチル-4-アザ-1H-インダゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン

【0125】

化合物I-46の合成は、実施例1の方法で行い、出発原料は、1-シクロペンチル-3-トリフルオロメチル-4-アザ-5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール(合成方法は実施例1に類似し、出発原料は、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンおよび1-シクロペンチル-3-トリフルオロメチル-4-アザ-5-ブromo-1H-インダゾール(出発原料は、ブromoシクロペンタンおよび3-トリフルオロメチル-4-アザ-5-ブromo-1H-インダゾールである)である)ならびに5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-アミンである。白色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-メチル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-シクロペンチル-3-トリフルオロメチル-4-アザ-1H-インダゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン (I-46) を得た。MS(m/z): 570[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.88 (br, 1H), 11.68 (br, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.80-8.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.51-8.47 (m, 2H), 8.03-8.01 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.90-6.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.62-3.53 (m, 10H), 2.10-1.67 (m, 8H), 1.26-1.22 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

【0126】

(実施例47)

化合物 (I-47) N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-イソプロピル-8-メチル-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン

【0127】

化合物I-47の製造は、実施例1および2の方法により、9-イソプロピル-8-メチル-2-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-9H-プリンおよび5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンを原料とし、淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-イソプロピル-8-メチル-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン (I-47) を得た。MS(m/z): 463[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.89 (br, 1H), 11.65 (br, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.87-5.83 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.05-3.02 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 1.57-1.56 (d, J = 4.0Hz, 6H)。

【 0 1 2 8 】

(実施例48)

化合物 (I-48) N-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-イソプロピル-8-メチル-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン

【 0 1 2 9 】

化合物 I-48 の製造は、実施例1および2の方法により、9-イソプロピル-8-メチル-2-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-9H-プリンおよび5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンを原料とし、淡黄色固体目的生成物N-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(9-イソプロピル-8-メチル-9H-プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン (I-48) を得た。MS(m/z): 477[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ: 11.88 (br, 1H), 11.64 (br, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.01-7.99 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.88-5.83 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 8H), 3.17 (s, 3H), 2.67-2.61 (q, J = 8.0Hz, 2H), 2.01-2.00 (d, J = 4.0Hz, 6H), 1.67-1.63 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

10

【 0 1 3 0 】

(実施例49)

生物学的試験

【 0 1 3 1 】

CDK4活性試験: Caliperモビリティシフトアッセイ技術 (Caliper mobility shift assay) を用いて、CDK4キナーゼ活性を測定した (J. Biomol. Screen, 2009, PP31) 。測定化合物をDMSOに溶解した後、キナーゼ緩衝溶液 (20mM HEPES-pH 7.5, 0.01% Triton X-100, 10mM MgCl₂, 2mM DTT) で希釈し、384ウェルプレートに、10%DMSOに溶解した5倍の反応終濃度の化合物5 μLを加え、化合物を含まない対照ウェルを10%DMSO 5 μLとし、活性でない対照ウェルをキナーゼ緩衝液5 μLとした。2.5倍に希釈したCDK4酵素溶液 (GST-CDK4(1-303end)) 10 μLを加えた後、室温で10分間培養し、2.5倍に希釈した基質溶液Peptide FAM-P8 10 μLをさらに加えた。28 °Cで3時間培養した後、停止液25 μLを加えて反応を停止させ、Caliper EZ Reader II (Caliper Life Sciences) で転換率データを読み取り、上記方法により転換率を阻害率データに転換した。なお、阻害率% = (max-転換率) / (max-min) × 100%。

20

【 0 1 3 2 】

CDK6活性試験: Caliperモビリティシフトアッセイ技術 (Caliper mobility shift assay) を用いて、CDK6キナーゼ活性を測定した (J. Biomol. Screen, 2009, PP31を参照) 。測定化合物をDMSOに溶解した後、キナーゼ緩衝溶液 (20mM HEPES-pH 7.5, 0.01% Triton X-100, 10mM MgCl₂, 2mM DTT) で希釈し、384ウェルプレートに、10%DMSOに溶解した5倍の反応終濃度の化合物5 μLを加え、化合物を含まない対照ウェルを10%DMSO 5 μLとし、活性でない対照ウェルをキナーゼ緩衝液5 μLとした。2.5倍に希釈したCDK6酵素溶液 (GST-CDK6(1-326end)) 10 μLを加えた後、室温で10分間培養し、2.5倍に希釈した基質溶液Peptide FAM-P8 10 μLをさらに加えた。28 °Cで40分間培養した後、停止液25 μLを加えて反応を停止させ、Caliper EZ Reader II (Caliper Life Sciences) で転換率データを読み取り、上記方法により転換率を阻害率データに転換した。なお、阻害率% = (max-転換率) / (max-min) × 100%。

30

40

【 0 1 3 3 】

上記実験の結果は、表2に示すとおりであった。

試験結果:

【表 2】

化合物	CDK4	CDK6	化合物	CDK4	CDK6
Palbociclib	D	D	I-1	D	D
I-2	D	D	I-3	D	D
I-4	D	C	I-5	D	D
I-6	D	C	I-7	D	D
I-8	D	C	I-9	C	C
I-10	D	C	I-11	D	B
I-12	D	D	I-13	C	D
I-14	D	D	I-15	B	C
I-16	D	D	I-17	D	C
I-18	D	D	I-19	D	A
I-20	D	D	I-21	D	C
I-22	D	D	I-23	D	D
I-24	D	D	I-25	D	D
I-26	D	C	I-27	D	D
I-28	D	C	I-29	D	D
I-30	D	C	I-31	D	D
I-32	D	C	I-33	D	D
I-34	D	D	I-35	C	C
I-36	D	D	I-37	D	C
I-38	D	D	I-39	D	D
I-40	D	D	I-41	D	D
I-42	D	C	I-43	D	D
I-44	D	A	I-45	C	C
I-46	C	C	I-47	D	C
I-48	D	B			

注：Aは $IC_{50} > 500nM$ を、Bは $500nM < IC_{50} < 100nM$ を、Cは $100nM < IC_{50} < 20nM$ を、Dは $IC_{50} > 20nM$ を表す。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/52
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
		A 6 1 P	35/00

(73)特許権者 518349167

シャanghai シュンフェア ファーマシューティカル テクノロジー カンパニー リミテッド
SHANGHAI XUNHE PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO.,
, LTD.

中華人民共和国 201100 シャanghai ミンハン ディストリクト チーシン ロード ナ
ンバー1366 ビルディング 1B ルーム 201
Room 201, Building 1B, No.1366, Qixin Road, M
inhang District Shanghai 201100 CHINA

(74)代理人 110001841

特許業務法人 梶・須原特許事務所

(72)発明者 チョン ヨンヨン

中華人民共和国 200240 シャanghai ミンハン ディストリクト ドンチュアン ロード
レーン 818 ナンバー65 ルーム 102

(72)発明者 ジン ファ

中華人民共和国 200072 シャanghai ジンアン ディストリクト ダーニン ロード レ
ーン 660 ナンバー12 ルーム 403

(72)発明者 チョウ フォン

中華人民共和国 200434 シャanghai ホンコウ ディストリクト ウェンシュイ イース
ト ロード レーン 717 ナンバー21 ルーム 401

(72)発明者 ファン メイファー

中華人民共和国 200135 シャanghai ブードン ニュー エリア リンシャン ロード
レーン 1415 ナンバー47 ルーム 201

(72)発明者 モン シン

中華人民共和国 100045 베이징 シーチョン ディストリクト ディザンアン ブロッ
ク 10 セカンドエントランス ナンバー1

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第2016/014904(WO, A1)

特表2012-513396(JP, A)

特表2010-533716(JP, A)

国際公開第2016/015605(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY(STN)