

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7076741号
(P7076741)

(45)発行日 令和4年5月30日(2022.5.30)

(24)登録日 令和4年5月20日(2022.5.20)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 28 (全178頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-559478(P2018-559478)

(86)(22)出願日 平成29年12月26日(2017.12.26)

(86)国際出願番号 PCT/JP2017/046508

(87)国際公開番号 WO2018/124001

(87)国際公開日 平成30年7月5日(2018.7.5)

審査請求日 令和2年12月10日(2020.12.10)

(31)優先権主張番号 特願2016-254414(P2016-254414)

(32)優先日 平成28年12月27日(2016.12.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者 503359821

国立研究開発法人理化学研究所
埼玉県和光市広沢2番1号

(73)特許権者 504137912

国立大学法人 東京大学
東京都文京区本郷七丁目3番1号

(74)代理人 110000109

特許業務法人特許事務所サイクス

(72)発明者

橋爪 良信

埼玉県和光市広沢2番1号 国立研究開
発法人理化学研究所内

(72)発明者

関亦 克彦

埼玉県和光市広沢2番1号 国立研究開
発法人理化学研究所内

(72)発明者

窪田 浩一

最終頁に続く

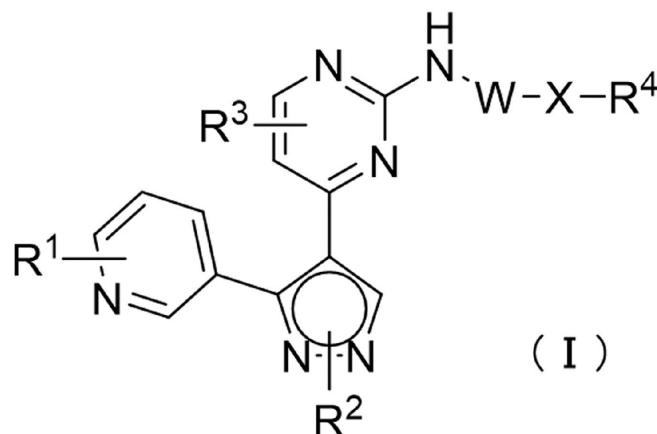
(54)【発明の名称】 BMPシグナル阻害化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル、ただし前記エステルは式(I)の化合物が水酸基を有する場合であり、かつ、前記水酸基はアルキルカルボニル基で保護される。

【化1】



[式中、

R¹は、Hおよび「置換基群A」から選択される基を示す。

R²は、

H；

低級アルキル；

「置換基群B」またはオキソで1乃至3個、置換された低級アルキル；並びに；

「置換基群B」

から選択される基を示す。

R³は、H、ハロゲンまたは低級アルキル基を示す。

Wは、

フェニレン；

「置換基群A」で1乃至3個、置換された、フェニレン；

フェニレンとヘテロシクリル基が縮環した2価の基；

「置換基群A」で1乃至3個、置換された、フェニレンとヘテロシクリル基が縮環した2価の基；

2価のピリジル；

ピリジルとヘテロシクリル基が縮環した2価の基；および、

2価のピラゾリル

から選択される基を示す。

Xは、

単結合；

逆の順序の配列も含む「置換基群C」より選択される基；

低級アルキレン；および

逆の順序の配列も含む「置換基群C」で置換された低級アルキレン

から選択される基を示す。

R⁴は、

H；

低級アルキル基；

「置換基群B」、オキソまたは低級アルキルで、1乃至3個、置換された低級アルキル；

C₃₋₆シクロアルキル基；

—C(O)R⁵基；

ヘテロアリアル；

「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、ヘテロアリアル；

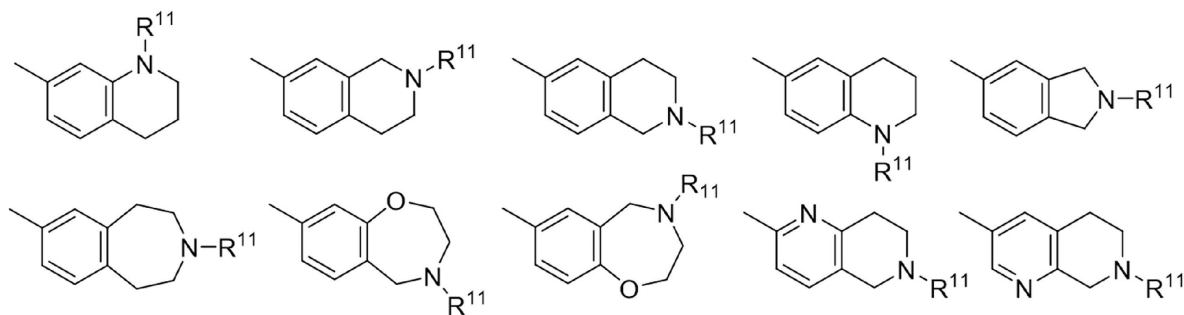
ヘテロシクリル；および

「置換基群D」で、1乃至3個置換されたヘテロシクリル；

から選択される基を示し；あるいは、

—W—X—R⁴が一緒になって、

【化2】



を示し、R¹¹が、Hまたは「置換基群D」を示す。

R⁵は、OH，低級アルキル、または低級アルコキシを示す。

R⁶は、Hまたは低級アルキルを示し；

R⁷は、Hまたは低級アルキルを示し；あるいは、

R^6 と R^7 は、一緒になって、
 低級アルキレン、または
 1つの炭素原子が、 $-O-$ 基、 $-NR^8-$ 基、または $-S(O)_p-$ 基で置換された、低級
 アルキレン (p は、0、1または2を示す) を示し；
 R^8 は、Hまたは低級アルキルを示し；
 「置換基群A」は、
 低級アルキル、
 低級アルコキシ、
 シアノ、
 ニトロ、
 $-N(R^6)R^7$ 基または
 ハロゲンを示し、
 「置換基群B」は、
 OH基；
 $-N(R^6)R^7$ 基；
 $-N(R^6)COR^5$ 基；
 ハロゲン；
 $-C(O)R^5$ 基； $-C(O)N(R^6)R^7$ 基；
 C_{3-6} シクロアルキル；
 ハロ低級アルキル；
 ヘテロシクリル；
 「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたヘテロシクリル；
 アリール；
 「置換基群A」で1乃至3個、置換されたアリール；
 ピリジル；
 「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたピリジル；
 低級アルコキシ；
 ハロ低級アルコキシ；または；
 C_{3-6} シクロアルキル低級アルコキシ
 を示し、
 「置換基群C」は、
 $-O-$ 基、
 $-C(O)-$ 基、
 $-C(O)O-$ 基、
 $-C(O)NR^8-$ 基、
 $-NR^8-$ 基、
 $-S-$ 基、
 $-S(O)-$ 基、
 $-S(O)_2-$ 基、
 $-S(O)_2NR^8-$ 基または
 $-NR^8S(O)_2-$ 基を示し；
 「置換基群D」は、
 低級アルキル；
 「置換基群B」またはオキソで1乃至3個、置換された低級アルキル；
 オキソ；
 シアノ；
 ハロゲン；
 $-N(R^6)R^7$ 基；
 $-N(R^6)COR^5$ 基；
 $-CO-$ 低級アルキレン $-OH$ ；

10

20

30

40

50

- C (O) R⁵基；
 - C (O) N (R⁶) R⁷基；
 ヘテロシクリル；
 「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換されたヘテロシクリル；
 C₃₋₆シクロアルキル；
 アリール；
 「置換基群 B」、オキソまたは C O O H で 1 乃至 3 個、置換された低級アルキル、あるいは、
 「置換基群 A」で、1 乃至 3 個置換されたアリール；
 を示し、
 「置換基群 E」は、
 O H 基；
 ハロゲン；
 低級アルキル；
 ハロ低級アルキル；
 「置換基群 B」またはオキソで 1 乃至 3 個、置換された低級アルキル；
 ヘテロシクリル；または
 「置換基群 D」で 1 乃至 3 個置換されたヘテロシクリル；
 を示す。

10

【請求項 2】

20

R¹が、H または ハロゲンである、請求項 1 の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

【請求項 3】

R²が、低級アルキル；「置換基群 B」またはオキソで 1 乃至 3 個、置換された低級アルキル；並びに「置換基群 B」から選択される基である、請求項 1 乃至 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

【請求項 4】

R²が、低級アルキル；「置換基群 B」またはオキソで 1 乃至 3 個、置換された低級アルキル；C₃₋₆シクロアルキルおよびヘテロシクリルから選択される基である、請求項 1 乃至 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

30

【請求項 5】

R³が、H または ハロゲンである、請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

【請求項 6】

W が、フェニレン；「置換基群 A」で 1 乃至 3 個、置換されたフェニレン；フェニレンとヘテロシクリル基が縮環した 2 価の基；2 価のピリジン；および 2 価のピラゾリルから選択される基である、請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

【請求項 7】

W が、フェニレン、フェニレンとヘテロシクリル基が縮環した 2 価の基；2 価のピリジン；および 2 価のピラゾリルから選択される基である、請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

40

【請求項 8】

X が、
 単結合；ならびに、
 逆の順序の配列も含む、- O - 基、- C (O) - 基、- C (O) N R⁸ - 基、- N R⁸ C (O) - 基、- S (O)₂ - 基、- S (O)₂ N R⁸ - 基、および - N R⁸ S (O)₂ - 基；
 低級アルキレン；ならびに、
 逆の順序の配列も含む、- O - 基、- C (O) - 基、- C (O) N R⁸ - 基、- N R⁸ C (O) - 基、- S (O)₂ - 基、- S (O)₂ N R⁸ - 基、または - N R⁸ S (O)₂ - 基で置

50

換された低級アルキレン

から選択される基である、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理學上許容される塩またはエステル。

【請求項 9】

X が、単結合；ならびに、逆の順序の配列も含む、 $-O-$ 基、 $-C(O)-$ 基、 $-C(O)NR^8$ -基、 $-S(O)_2$ -基、および $-S(O)_2NR^8$ -基；低級アルキレン；ならびに逆の順序の配列も含む、 $-O-$ 基、または $-C(O)-$ 基で置換された低級アルキレンから選択される基である、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理學上許容される塩またはエステル。

【請求項 10】

R^4 が、

H；

低級アルキル基；

「置換基群 B」、オキソまたは低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された低級アルキル；

C_{3-6} シクロアルキル基；

$-C(O)R^5$ 基；

ヘテロアリール；

「置換基群 E」で、1 乃至 3 個、置換された、ヘテロアリール；

ヘテロシクリル；および

「置換基群 D」で 1 乃至 3 個置換されたヘテロシクリル

から選択される基である、請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理學上許容される塩またはエステル。

【請求項 11】

R^4 が、

H；

低級アルキル基；

「置換基群 B」、オキソまたは低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された低級アルキル；

C_{3-6} シクロアルキル基；

ヘテロアリール；

「置換基群 E」で、1 乃至 3 個、置換された、ヘテロアリール；

ヘテロシクリル；および

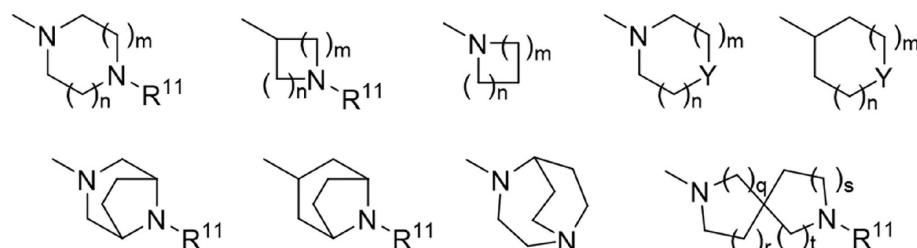
「置換基群 D」で 1 乃至 3 個置換されたヘテロシクリル

から選択される基である、請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理學上許容される塩またはエステル。

【請求項 12】

R^4 の、「ヘテロシクリル」および「置換基群 D」で 1 乃至 3 個置換されたヘテロシクリルの「ヘテロシクリル」が、

【化 3】



であり、

R^{11} が、Hまたは「置換基群 D」であり、

Y が、 $-O-$ 基、または $-S(O)_p$ -基であり、m および n が、同一又は異なって、1 または 2 であり、p が、0、1 または 2 であり、q、r、s および t が、同一または異な

10

20

30

40

50

って、0、1または2であり、qおよびtは同時に0にはならない、請求項1乃至11のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

【請求項13】

R⁵が、OHまたは低級アルキルである、請求項1乃至12のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

【請求項14】

R⁶とR⁷が、一緒になって、低級アルキレンである、請求項1乃至13のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

【請求項15】

「置換基群A」が、低級アルキル、シアノまたはハロゲンである、請求項1乃至14のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

10

【請求項16】

「置換基群B」が、OH、-N(R⁶)R⁷基、ハロゲン、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、「置換基群A」で1乃至3個、置換されたアリール、ピリジル、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、-C(O)N(R⁵)R⁷基、またはC₃₋₆シクロアルキル低級アルコキシである、請求項1乃至15のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

【請求項17】

「置換基群B」が、OH基、-N(R⁶)R⁷基、ハロゲン、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、「置換基群A」で1乃至3個、置換されたアリール、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、またはC₃₋₆シクロアルキル低級アルコキシである、請求項1乃至15のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

20

【請求項18】

「置換基群C」が、-O-基、-C(O)-基、-C(O)NR⁸-基、-S(O)₂-基、または-S(O)₂NR⁸-基である、請求項1乃至17のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

【請求項19】

「置換基群C」が、-O-基、-C(O)-基、-C(O)NR⁸-基、または-S(O)₂NR⁸-基である、請求項1乃至17のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

30

【請求項20】

「置換基群D」が、低級アルキル；「置換基群B」またはオキソで1乃至3個、置換された低級アルキル；オキソ；シアノ；ハロゲン；-N(R⁶)R⁷基；-N(R⁶)COR⁵基；-CO-低級アルキレン-OH；-C(O)R⁵基；-C(O)N(R⁶)R⁷基；ヘテロシクリル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたヘテロシクリル；C₃₋₆シクロアルキル；あるいは、アリールである、請求項1乃至19のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

【請求項21】

「置換基群D」が、低級アルキル；「置換基群B」またはオキソで1乃至3個、置換された低級アルキル；ハロゲン；オキソ；シアノ；-N(R⁶)R⁷基；-CO-低級アルキレン-OH；-C(O)R⁵基；ヘテロシクリル；C₃₋₆シクロアルキル；あるいは；アリールである、請求項1乃至19のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

40

【請求項22】

「置換基群E」が、低級アルキル；ハロ低級アルキル；「置換基群B」またはオキソで1乃至3個置換された低級アルキル；ヘテロシクリル；または、「置換基群D」で1乃至3個置換されたヘテロシクリル；である、請求項1乃至21のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

【請求項23】

「置換基群E」が、低級アルキル；ハロ低級アルキル；またはヘテロシクリル；である、

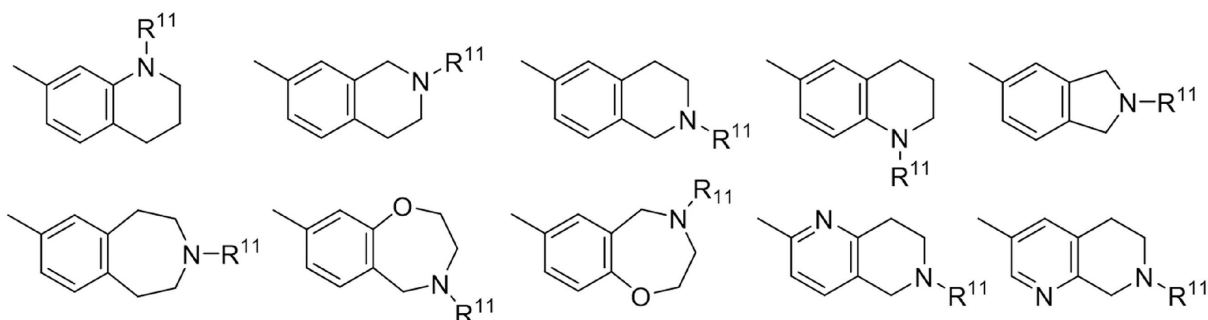
50

請求項 1 乃至 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

【請求項 2 4】

－W－X－R⁴が一緒になって、

【化 4】



10

であり、R¹¹が、Hまたは「置換基群 D」である、請求項 1 乃至 2 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

【請求項 2 5】

化合物が、以下の化合物である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

20

(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノン；

(4-(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メタノン；

2-メチル-N-(4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン；

2-メチル-N-(4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン；

30

N-(4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン；

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン；

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン；

40

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン；

N-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン；

2-(4-(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン；

N-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン；

50

N- (4- (4- (シクロプロピルメチル) ピペラジン-1-イル) フェニル) -4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-アミン；

N- (4- (4- (シクロプロピルメチル) ピペラジン-1-イル) フェニル) -4- (1- (2-メトキシエチル) -3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-アミン；

4- (1- (2-メトキシエチル) -3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N- (4- (4- (2-メトキシエチル) ピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン；

N- (4- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) フェニル) -4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-アミン；

4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N- (4- (2- (4- (2-メトキシエチル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニル) ピリミジン-2-アミン；

" N- (4- (1H-イミダゾール-1-イル) フェニル) -4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-アミン；

4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N- (3-フルオロ-4- (1-メチルピペリジン-4-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン；

4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N- (4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン；

4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N- (3-メトキシ-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン；

4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N- (4- (ピペリジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン；

4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N- (4- (1- (2-メトキシエチル) ピロリジン-3-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン；

N- (4- (4- (2- (2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) フェニル) -4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-アミン；

1- (4- (4- (4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル) -2-メチルプロパン-2-オール；

4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N- (1- (1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-アミン シュウ酸塩；

4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N- (4- (1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン；

N- (4- (1- (2-メトキシエチル) -3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) -2-メチルイソインドリン-5-アミン；

N- (4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) -2- (2-メトキシエチル) イソインドリン-5-アミン；

N- (4- (1- (2-メトキシエチル) -3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン；

2-メチル-1- (4- (2- (2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ

10

20

30

40

50

リン-6-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) -3-(ピリジン-3-イル) -1H-
 -ピラゾール-1-イル) プロパン-2-オール
 3-シクロプロピル-N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピ
 ラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-
 ベンゾ [d] アゼピン-7-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル)
 ピリミジン-2-イル) -4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1
 , 4] オキサゼピン-8-アミン;
 N-(4-(4-(ジメチルアミノ) -4-メチルピペリジン-1-イル) フェニル) -
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミ
 ジン-2-アミン;
 4-(1-(2-メトキシエチル) -3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-
 4-イル) -N-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(4-(2-メトキシエチル) ピペラジン-1-イル) フェニル) -4-(3
 -(ピリジン-3-イル) -1-(テトラヒドロフラン-3-イル) -1H-ピラゾール
 -4-イル) ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(4-(2-メトキシエチル) ピペラジン-1-イル) フェニル) -4-(1
 -(3-メチルオキセタン-3-イル) メチル) -3-(ピリジン-3-イル) -1H
 -ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-アミン;
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N-
 (4-(4-(1-メチルピロリジン-2-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) フ
 ェニル) ピリミジン-2-アミン;
 1-(4-(2-(4-(4-(2-メトキシエチル) ピペラジン-1-イル) フェニ
 ル) アミノ) ピリミジン-4-イル) -3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール
 -1-イル) -2-メチルプロパン-2-オール;
 2-(4-(2-(4-(4-(2-メトキシエチル) ピペラジン-1-イル) フェ
 ニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) -3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール
 -1-イル) メチル) ベンゾニトリル;
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N-
 (4-(8-(2-メトキシエチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-
 イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル)
 ピリミジン-2-イル) -2-(テトラヒドロフラン-2-イル) メチル) -1, 2,
 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル)
 ピリミジン-2-イル) -2-(テトラヒドロフラン-2-イル) メチル) -1, 2,
 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル)
 ピリミジン-2-イル) -3-(2-メトキシエチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
 -1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-アミン;
 N-(4-(4-(4, 4-ジメチルオキセタン-2-イル) メチル) ピペラジン-1
 -イル) フェニル) -4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール
 -4-イル) ピリミジン-2-アミン;
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N-
 (4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) フェ
 ニル) ピリミジン-2-アミン;
 4-(1-(オキセタン-3-イル) -3-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール
 -4-イル) -N-(4-(4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) フェ
 ニル) ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(4-(2-メトキシメチル) ピペラジン-1-イル) フェニル) -4-(1

10

20

30

40

50

- (オキセタン-3-イルメチル) - 3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-アミン;
 1 - (4 - (4 - (4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペラジン-1-イル) - 2-メチルプロパン-2-オール;
 1 - (4 - (4 - (4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペラジン-1-イル) - 3-メトキシプロパン-2-オール;
 1 - (7 - (4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル) - 2-メチルプロパン-2-オール;
 1 - (6 - (4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル) - 3-メトキシプロパン-2-オール;
 4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - N - (4 - (1-メチルピペリジン-3-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;
 4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - N - (3 - (1-メチルピペリジン-4-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;
 N - (4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) - 3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-アミン;
 (4 - (4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) (8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) メタノン;
 (8-シクロペンチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) (4 - (4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) メタノン;
 (4 - (4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) (4-イソプロピルピペラジン-1-イル) メタノン;
 (4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル) (4 - (4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) メタノン;
 N - (4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) - 3 - (オキセタン-3-イル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-アミン;
 N - (4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) - 2 - (2-メトキシエチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン;
 N - (4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン;
 4 - (1-エチル-3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - N - (4 - (4 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;
 2-メチル-1 - (4 - (2 - (2 - (オキセタン-3-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) - 3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-オール;
 4 - (1, 1-ジメチルエチル) - 3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - N - (4 - (ピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;

10

20

30

40

50

4 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - (1 - フェネチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 N - (4 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) フェニル) - 4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 N - (4 - (アゼチジン - 3 - イル オキシ) フェニル) - 4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 N - (4 - (4 - アミノピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - (1 - エチル - 3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 N - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (3 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 3 - ((4 - (2 - ((4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル ;
 2 - ((4 - (2 - ((4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル ;
 4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (ピペラジン - 4 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 N - (4 - (8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) フェニル) - 4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (1 - (ピペラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 N - (4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - アミン ;
 N - (4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - アミン ;
 N - (4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] アゼピン - 7 - アミン ;
 2 - (6 - ((4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H)

10

20

30

40

50

－イル) 酢酸；

2－(4－(4－((4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)ピリミジン－2－イル)アミノ)フェニル)ピペラジン－1－イル)酢酸；
N－(4－(4－アミノ－4－メチルピペリジン－1－イル)フェニル)－4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)ピリミジン－2－アミン；

N－(4－(4－アミノ－4－エチルピペリジン－1－イル)フェニル)－4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)ピリミジン－2－アミン；

2－(7－((4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)ピリミジン－2－イル)アミノ)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)エタン－1－オール；または

4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)－N－(4－(3－(4－メチルピペラジン－1－イル)－1H－1,2,4－トリアゾール－1－イル)フェニル)ピリミジン－2－アミン。

【請求項26】

化合物が、以下の化合物である、請求項1に記載の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステル。

4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)－N－(4－(4－(オキセタン－3－イル)ピペラジン－1－イル)フェニル)ピリミジン－2－アミン；

4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)－N－(4－(4－(2－メトキシエチル)ピペラジン－1－イル)フェニル)ピリミジン－2－アミン；

N－(4－(1－エチル－1H－ピラゾール－4－イル)フェニル)－4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)ピリミジン－2－アミン；
N－(4－(4－(シクロプロピルメチル)ピペラジン－1－イル)フェニル)－4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)ピリミジン－2－アミン；

N－(4－(1H－1,2,4－トリアゾール－1－イル)フェニル)－4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)ピリミジン－2－アミン；

4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)－N－(4－(4－メチルピペラジン－1－イル)フェニル)ピリミジン－2－アミン；

1－(4－(4－((4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)ピリミジン－2－イル)アミノ)－1H－ピラゾール－1－イル)ピペリジン－1－イル)－2－メチルプロパン－2－オール；

N－(4－(1－(2－メトキシエチル)－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)ピリミジン－2－イル)－2－メチル－1,2,3,4－テトラヒドロイソキノリン－6－アミン；

2－メチル－1－(4－(2－((2－メチル－1,2,3,4－テトラヒドロイソキノリン－6－イル)アミノ)ピリミジン－4－イル)－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－オール；

N－(4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)ピリミジン－2－イル)－2－((テトラヒドロフラン－2－イル)メチル)－1,2,3,4－テトラヒドロイソキノリン－6－アミン；

N－(4－(1－エチル－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)ピリミジン－2－イル)－3－(2－メトキシエチル)－2,3,4,5－テトラヒドロ－1H－ベンゾ[d]アゼピン－7－アミン；

4－(1－(オキセタン－3－イル)－3－(ピリジン－3－イル)－1H－ピラゾール

10

20

30

40

50

－４－イル）－Ｎ－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピリミジン－２－アミン；

Ｎ－（４－（１－エチル－３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－アミン；

４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピリミジン－２－アミン；

４－（１－エチル－３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピリミジン－２－アミン；

４－（１－エチル－３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－アミン；

Ｎ－（４－（１－エチル－３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－アミン；

Ｎ－（４－（１－エチル－３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン；

Ｎ－（４－（１－エチル－３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ[d]アゼピン－７－アミン；または

Ｎ－（４－（４－アミノ－４－エチルピペリジン－１－イル）フェニル）－４－（１－エチル－３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン。

【請求項 27】

請求項 1 乃至 26 のいずれか 1 項に記載された化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステルを含む、BMP シグナル亢進に起因する異所性骨形成、不適応骨形成、進行性骨化性線維形成異常症、後縦靱帯骨化症、黄色靱帯骨化症、前縦靱帯骨化症、小児の高悪性度神経膠腫または正中高悪性度星状細胞腫の治療薬。

【請求項 28】

進行性骨化性線維形成異常症、小児の高悪性度神経膠腫または正中高悪性度星状細胞腫である請求項 27 の治療薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、BMP シグナル伝達経路に特異的に拮抗する、新規な、優れた低分子化合物に関し、また、これらの化合物は、細胞の成長、分化、増殖、およびアポトーシスをモジュレートするために使用することができ、したがって、炎症、心血管疾患、造血系疾患、がん、および骨形成異常等、特に、進行性骨化性線維形成異常症を含めた、BMP シグナリングに関連する疾患または病態を処置するのに、ならびに、細胞分化および／または細胞増殖の調節に有用であり得るので、BMP シグナル伝達経路に特異的に拮抗し、かつ、予防・治療または実験的適用において、この経路に作用するためにも使用され得る薬効・薬理学的薬剤の提供に関する。

【背景技術】

【0002】

BMP および TGF-β シグナル伝達経路は、正常な器官発生およびパターン形成に必須であり、ならびに成熟組織の正常なリモデリングおよび病的なリモデリングにも必須である。BMP シグナル伝達経路における欠損は、遺伝性出血性毛細血管拡張症、原発性肺高血圧症、若年性家族性ポリポーシス、ならびに散発性腎細胞癌腫および前立腺癌腫を含む、多数の先天性および後天性疾患プロセスの原因として示唆されている。

BMP シグナル伝達の減衰は、シグナル伝達成分の欠損に関連するある種の疾患状態の要因となり得ることが示唆されているが、いくつかの状況においては、過剰な BMP シグナ

ル伝達は病態発現の原因となり得ることを示唆している（非特許文献1）。

BMPシグナル伝達を調節する能力は、これらの病状の予防あるいは治療の手段、その研究するための手段、およびこれらの病状の根本的原因を決定するための手段を提供する。

【0003】

（鉄欠乏および慢性疾患の貧血を含む、貧血の処置）

概観のためには、（非特許文献2）を参照のこと。炎症性貧血（慢性疾患の貧血とも呼ばれる）は、慢性感染症、自己免疫疾患（全身性エリテマトーデスおよび慢性関節リウマチ、ならびにキャッスルマン病など）、炎症性腸疾患、がん（多発性骨髄腫を含む）、および腎不全を有する患者において見られ得る。炎症性貧血は、ペプチドホルモンのヘプシジンの不適切な発現によってしばしば引き起こされる。ヘプシジンは、マクロファージの細胞内ストアからの鉄輸送および腸管上皮細胞からの鉄輸送を可能にしている重要なタンパク質の、フェロポーチンの分解を引き起こす。腎不全を有する多くの患者は、エリスロポエチンの欠乏と過剰なヘプシジン発現との組み合わせを有する。BMPシグナル伝達はヘプシジン発現を誘導し、ならびに、BMPシグナル阻害剤でのヘプシジン発現の阻害は鉄レベルを増大させる。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、慢性疾患または炎症による貧血および高ヘプシジン状態に関連する貧血の処置に用いられ得る。

種々の病因の炎症性貧血におけるIL-6の上昇、インビボでの慢性的IL-6投与の影響、およびIL-6欠損げっ歯目が貧血から防護されること（非特許文献2）、炎症性サイトカインIL-6は、炎症性状態におけるヘプシジン発現上昇の本質的原因であると考えられている。IL-6による肝細胞癌細胞株の刺激は、ヘプシジン発現を誘導するが、一方、BMPシグナル阻害剤による処置は、IL-6誘導性ヘプシジン発現を阻害することが示されている（非特許文献3）。さらに、マウスおよびゼブラフィッシュにおける全体的鉄投与は、BMP応答性SMADおよび肝臓でのヘプシジン発現を迅速に活性化すること、ならびにBMP拮抗作用は、効果的にこれらの応答をブロックすることもまた示されている（非特許文献3）。これらのデータは、ヘプシジンおよび循環鉄レベルの鉄媒介性調節および炎症媒介性調節は、BMPシグナル伝達を必要とすることを示唆する。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、治療的利益のため、種々の状況における鉄の利用可能性を変えるために使用され得る。

本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、（i）食餌療法の鉄または経口の鉄補給（これらは、鉄の静脈内投与よりも安全である）の効能を高め、血清鉄濃度を増大させるため；（ii）手術前に前もって血液中のヘモグロビン蓄積を高めるか、または自分自身のために手術前に前もって献血することを可能にするため；ならびに（iii）エリスロポエチンおよびその関連物の効能を高めるため、貧血状態において使用され得、これにより、貧血のために投与されるべきエリスロポエチン投与量の低下を可能にしながら、エリスロポエチンの公知の毒性および副作用（高血圧、心血管イベント、および腫瘍増殖）を最小限にし得る。

【0004】

（進行性骨化性線維形成異常症（FOP）の処置）

進行性骨化性線維形成症（Fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP）は、骨格筋や腱、靱帯など、通常は骨組織が形成されない軟組織において、異所性に軟骨組織や骨組織が形成される遺伝性疾患である（非特許文献5、6）。本疾患では、異所性骨化が顔面を含む全身で起こり、異所性骨組織と既存の骨組織が癒合して関節の可動域が著しく低下したり、身体の変形が生じたりする（非特許文献5、6）。

FOPにおける異所性骨化は、成長に伴って慢性的に進行する他に、筋損傷やウイルス感染等により生じるフレアアップと呼ばれる症状を伴って進行する急性の異所性骨化が知られている（非特許文献7）。フレアアップは炎症反応や長期間に渡る痛みを主症状とする膨脹であり、筋損傷を生じるような打撲や転倒、筋肉注射などで誘導される他に、原因が明確でない突発的な例も知られている。FOPではフレアアップ後に異所性骨組織が形成されることから、生検や手術などの侵襲的医療行為は禁忌とされており、異所性骨組織を外科的に除去することはできない。また、FOPで形成される異所性骨組織は、正常な軟

骨細胞や骨芽細胞によって形成され、正常な骨組織と同様に代謝されているため、薬物等を用いて内科的に異所性骨組織だけを除去することもできない。

現在のところ、FOPの異所性骨化を抑制するような根本的な治療法は確立されておらず、炎症や痛み等に対する対処療法が行われているのみである。従って、FOPで形成された異所性骨組織を除去することは極めて困難で、異所性骨化が始まる前に予防的な効果の期待できる薬物の開発が期待されている。

FOPの責任遺伝子として、骨格筋組織を含む軟組織において異所性骨形成を誘導する骨形成蛋白質（Bone morphogenetic protein, BMP）の受容体の一種をコードするActivin Like Kinase 2（ALK2；アクチビン様キナーゼ2）遺伝子が同定された（非特許文献4）。ALK2は、Activin A type Receptor 1（ACVR1）と呼ばれる遺伝子と同一である。家族性、および孤発性FOP症例から、アミノ酸置換を伴ったALK2が見出されている（非特許文献4）。

10

ヒトおよびマウスALK2は、509アミノ酸からなるシグナルペプチドを持つ1回膜貫通型タンパク質で、BMPと結合する膜貫通型のセリン・スレオニン・キナーゼ受容体として機能する（非特許文献5、6）。N末端側の細胞外領域でBMPを結合し、細胞内のセリン・スレオニン・キナーゼ部位によって下流の細胞内情報伝達系を活性化させる。

BMPの受容体は、それらの構造と機能から、ALK2を含むI型受容体と、II型受容体の2種類に分類される（非特許文献5、6）。II型受容体は、BMPを結合しなくてもキナーゼ活性を示す構成的活性型酵素である。一方、ALK2を含むI型受容体は、BMPと結合しない状態では不活性型の酵素で、BMPとの結合依存的にキナーゼ活性を示す。これは、BMPとの結合により、II型受容体のキナーゼがI型受容体の細胞内ドメインを基質としてリン酸化し、立体構造を変化させてI型受容体を活性化するためと考えられている（非特許文献5、6）。

20

I型受容体の細胞内領域の特定アミノ酸を置換すると、II型受容体非依存的に活性化された構成的活性型受容体となることが知られている（非特許文献5、6）。このI型受容体の構成的活性型変異体を過剰発現すると、BMP刺激を加えなくても細胞内情報伝達系が活性化される。従って、I型受容体が、細胞外から細胞内へBMPの情報を伝達する責任分子であると考えられる。

家族性および典型的孤発性FOP症例から同定されたALK2の変異は、Arg206がHisに置換したR206H変異体であった（非特許文献4）。これまでにFOP症例から同定された遺伝子変異は、全てALK2の細胞内領域のアミノ酸変異を起こすことが判明している。これらのFOP症例の変異の多くは、ALK2の細胞内領域のATP結合領域近傍に集中している（非特許文献8）。

30

FOPで同定されたALK2変異体を培養細胞に過剰発現させると、BMP刺激を加えなくともBMPの細胞内情報伝達系が活性化される（非特許文献9）。そこで、FOPの治療薬として、ALK2のキナーゼに対する低分子阻害薬、遺伝的に変異したALK2の発現を特異的に抑制するRNAiやエクソンスキップ法、ALK2受容体の下流の転写因子阻害剤、アクチビン中和抗体、ALK2抗体、および、BMPシグナル阻害による骨芽細胞分化阻害薬などが開発されてきた（特許文献1～4、及び非特許文献5、6、10、11）。

40

近年、BMPシグナル阻害作用を有する低分子化合物がいくつか報告されている。例えば、WO2009/114180号（特許文献1）、およびWO2014/138088号（特許文献2）にはピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体が、また、WO2015/148654号（特許文献3）には3,5-ジアリールピリジン誘導体が開示されている。FOP治療薬には、フレアアップの一因となる筋損傷のリスクを伴う注射ではなく、経口投与で薬効を示すことが必要であるが、これまでに経口吸収性を示すBMPシグナル阻害薬は、まだ報告がない。また、遺伝的に変異したALK2の発現を特異的に抑制するRNAi等の核酸系FOP治療薬は、効果的な薬物デリバリー法が確立されておらず、ALK2の細胞外領域に作用してシグナルを阻害する抗体医薬（特許文献4）やアクチビン中和抗体（非特許文献7）は、ALK2シグナル特異的な薬理作用を発現することが期待され

50

るが、FOP患者にとってフレアアップを生じるリスクの高い静脈投与が必要であると共に、薬剤の筋肉組織内分布の悪さが懸念される。

上記のように、これまでのBMPシグナル阻害剤の開発においては、薬物動態が問題の一つとなっていたが、本発明における低分子BMPシグナル阻害剤は経口投与において薬効発現が期待される優れた薬物動態プロファイルを有するものである。本発明では、げっ歯類を用いた薬物動態試験において、高い生物学的利用率(>90%)を示す臨床開発候補化合物群が見出されている。

本発明における低分子BMPシグナル阻害剤は、外傷、筋骨格のストレスまたは炎症に応答した過剰な骨形成を防ぐために、全身に、または、外傷もしくは炎症の領域に効果を集中もしくは限定するため局所的に、投与され得る。

本発明における低分子BMP阻害剤は、非常に感染しやすい個体における自発的骨形成を抑えるための慢性的治療として使用され得る。一時的治療は、最も頻繁には外傷に関連して骨腫または病的な骨を発症するFOP個体において、異常な骨形成を防ぐために、その外傷的出来事の前に、最中に、またはさらに後で施すことによって使用され得る。

本発明における低分子BMPシグナル阻害剤による一時的治療は、FOPを有する個体において、必要または緊急の内科的手順または外科的手順（およびさらに、重要な免疫処置および拔牙）の前、最中または直後に使用され得、病的な石灰化を防ぎ得る。他の骨阻害剤、免疫調節薬または抗炎症薬（NSAID、ステロイド、シクロスポリン、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、リツキシマブ、エタネルセプト、または類似の薬など）との組み合わせ治療は、上記障害における異所性の骨形成を阻害し、BMPシグナル阻害剤の有効性を増大させ得る。

【0005】

（靱帯骨化症の処置）

後縦靱帯骨化症（OPLL）、黄色靱帯骨化症（OYL）、前縦靱帯骨化症（OALL）は、全身的因子と局所的因子の関与が報告されており（非特許文献12）、それらの骨化の過程においてBMPの関与が報告されている（非特許文献13）。また、OPLL患者組織においてBMPレセプターおよびアクチビンレセプターが高発現していることが報告されている（非特許文献14、非特許文献15）

本明細書に記載の化合物などのBMPシグナル伝達の特異的阻害剤は、外傷、筋骨格のストレスまたは炎症に応答した靱帯における骨形成を防ぐために使用され得る。上記化合物はまた、病的な骨の退行を助けるためにも使用され得る。上記BMPシグナル阻害剤は、全身に、または、外傷もしくは炎症の領域に効果を集中もしくは限定するため局所的に投与され得る。

【0006】

（がんの処置）

過剰なBMPシグナル伝達（これはBMPの過剰発現のために、または逆説的になるが、BMPⅠⅠ型受容体発現の欠損の結果として生じ得る（非特許文献1、非特許文献16））は、腫瘍形成、ある種の固形腫瘍（乳癌、前立腺癌腫を含む）、骨癌腫、肺癌腫および腎臓細胞癌腫の増殖（非特許文献17）または転移（非特許文献18）に寄与し得る。また、小児の高悪性度神経膠腫および正中高悪性度星状細胞腫におけるALK2の恒常的に活性化変異形態の存在が報告されている（非特許文献19）。

BMP過剰発現、BMPⅠⅠ型受容体欠損と関連するBMP活性の増大、またはALK2の恒常的に活性化変異形態の存在によるBMPシグナル増強が病因に寄与する場合、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤を用いて、BMPⅠ型受容体（リガンドおよびⅠⅠ型受容体の両方の下流）のレベルでBMPシグナル伝達活性を阻害することは、BMPシグナル伝達活性を正常化し、そして腫瘍増殖または転移を潜在的に阻害する有効な手段であり得る。

本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、補助的な化学療法または主要な化学療法のいずれかとして、臨床的利益のために、上記腫瘍細胞（ならびに他の腫瘍構成細胞型）の増殖または転移を遅くするかまたは停止させるために使用され得る。同様に、本明細書に記

10

20

30

40

50

載の BMP シグナル阻害剤はまた、がんのある種の型（例えば、前立腺癌腫および乳癌などの腺癌）の骨転移特性を妨げるために使用され得る。加えて、本明細書に記載の化合物は、骨を形成する腫瘍または骨に由来する腫瘍（骨肉種など）のいずれかにおける骨芽細胞活性を阻害するために、（補助的な化学療法または主要な化学療法として）使用され得る。さらに、本明細書に記載の化合物は、破骨活性（BMP 標的遺伝子の RANKL の働きを介して、BMP によっても調節される）を阻害するために使用され得、破骨活性は、多発性骨髄腫および他の骨標的腫瘍などの病状において異常に増大する。これらの病状における BMP 阻害剤の適用は、腫瘍の関与による骨溶解性病変および骨折の存在を低減し得る。

【0007】

（免疫調節）

BMP は、炎症性応答または免疫応答を減衰させることが報告されており（非特許文献 20）、これは、個体が感染症（すなわち、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、寄生生物感染またはヒト型結核菌感染）と戦う能力を害し得る。本明細書に記載の BMP シグナル阻害剤は、したがって、炎症性応答または免疫応答を高め得、このことは、個体がより速く感染症を排除することを可能にし得る。

リンパ球および他の免疫細胞は、それらの細胞表面上に BMP 受容体を発現しており、そして、BMP は種々の液性および細胞性免疫学的コンパートメントの分化および成熟を調節しているということ、ならびに BMP は成熟した生物において液性および細胞性免疫応答を調節しているということの証拠が増加している。免疫学的に重要な多数のサイトカインの効果について一般に知られているのと同様に、免疫細胞への BMP シグナルの効果は状況特異的であり得、したがって、BMP シグナルの効果が、特定のリンパ球集団の分化または機能を増大させるかまたは減少させるかは、経験的に決定されるはずである。本明細書に記載の化合物を用いた BMP 拮抗作用は、治療のために細胞性免疫コンパートメント、先天性免疫コンパートメントもしくは液性免疫コンパートメントの分化を意図的に偏らせるための有効な戦略になり得、または成熟した免疫系において免疫応答を治療上逸脱させるための戦略になり得る。これらの戦略は、細胞性免疫、先天性免疫もしくは液性免疫の先天的障害を標的にし得、または免疫応答が不適切に弱い障害を標的とし得（例えば、他の手段による免疫処置が難しいかもしくは効果がない場合、良好な抗原感作を促進するためのアジュバントとして、または免疫応答が過剰もしくは不適切である場合の障害を標的にし得る（例えば、自己免疫および自己感作）。

本明細書に記載の BMP シグナル阻害剤阻害剤はまた、いくつかの状況において（すなわち、同種移植術または自己免疫において）、免疫寛容の意図的誘導のために有効であり得る。

【0008】

（病的骨形成の処置）

本明細書に記載の BMP シグナル阻害剤は、強直性脊椎炎または他のセロネガティブな脊椎関節症などの炎症性障害における病的骨形成／骨融合を改善させるために使用され得る（上記障害における自己免疫および炎症は、骨形成を刺激する）（非特許文献 21）。上記化合物の適用の一つは、特に脊椎炎または慢性関節リウマチを有する患者において、関節手術後の過剰な骨形成を防ぐ。本明細書に記載の BMP シグナル阻害剤はまた、全身性エリテマトーデス、強皮症、または皮膚筋炎などの疾患において、石灰沈着症（異栄養性軟組織石灰化）を防ぐために使用され得る。

筋肉への鈍的外傷性損傷は、ある種の個体において筋肉内に異常な骨形成を引き起こし得、これによって骨化性筋炎性外傷と呼ばれる障害を生じ得る（非特許文献 22）。頭部外傷および熱傷はまた、異所性の骨形成を誘導し得（非特許文献 23）、これは、患者のリハビリテーションおよび回復を著しく害し得る。本明細書に記載の BMP シグナル阻害剤での処置、必要に応じて上記病状のために通常処方される抗炎症薬（例えば、インドメタシンまたはイブプロフェンなどの非ステロイド系抗炎症性薬）を加えた処置は、病的な骨形成を起しやすい個体における病的な骨形成を防ぐために役立ち得、または最近もしくは

10

20

30

40

50

以前に発症した個体における病変を小さくするかもしれない退行させるために役立ち得る。他の筋肉（心筋を含む）が、損傷または外傷の存在下で骨化を発症するとの記載は非常にまれであるが、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤による類似の処置は、これらの状況において役立ち得る。

【0009】

（異所性骨形成または不適応骨形成の処置）

BMPシグナルおよびそれらの転写標的は、初期血管リモデリングおよび中期血管リモデリングならびにメンケベルク血管石灰化疾患およびアテローム性血管疾患の石灰化の原因として示唆されている（非特許文献24）。BMPおよびBMP誘導性骨分化はまた、心臓弁石灰化の原因として示唆されている。生得の心臓弁は、特にかねてから異常である場合、石灰化し得る。典型的な例は、大動脈二尖弁であり、これらの弁は、一般に、狭窄症を導く石灰化を起こす。石灰性大動脈弁狭窄症を有する患者は、しばしば、弁置換のための心臓手術を必要とする。異常な石灰化は、人工器官の血管移植片または心臓弁の機能に有害な影響を及ぼし得る。例えば、人工器官の心臓弁は、狭窄およびしばしば漏出を導く石灰化を起こす。

本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、血管のもしくは弁の石灰性疾患のみを阻害するために使用され得、または、アテローム性疾患、腎性疾患、腎性骨形成異常症もしくは副甲状腺性疾患と組み合わせさせた血管のもしくは弁の石灰性疾患を阻害するためにも使用され得る。

本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、全身投与もしくは局所投与によって、または人工器官材料もしくは他の移植片への直接的組み込みによって（例えば、移植片または人工器官の全てまたは一部を覆うまたは構成するポリマーを有する混合物中に）、人工器官の血管材料または弁材料の石灰化を阻害するために使用され得る。

いくつかの例において、骨折後の骨折治癒を遅らせること、または不適応な骨形成による機能損傷を防ぐために特定の部位において骨折治癒を意図的に阻害することが望まれる。例えば、骨折が生じただけでも医学的または現実的な理由からすぐに手術を実施できない場合、最終的な手術または治療が実施され得るまで、骨折治癒は、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤の使用によって一時的に遅延または中止され得る。これは、例えば、骨フラグメントの骨折面相互の適切な位置的関係を保証するために、後で意図的に再骨折させる必要性を抑え得る。処置期間が比較的短い場合、BMPシグナル阻害剤の中止に際して、正常な骨折治癒プロセスが起こることは予期される。他の場合において、例えば骨折が関節に直接的に影響している場合、少しの量でも新規の骨増殖は機能を害し得る。この場合において、BMP活性の全体的または局所的阻害（本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤の全体的送達によって、または局所的移植片もしくはマトリックスからの拡散を介した、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤の局所的送達によって）は、標的領域において、骨折治癒を阻害するためまたは骨折仮骨を妨げるために使用され得る。

【0010】

（皮膚疾患の処置）

インビトロにおける培養されたケラチノサイトの増殖において、BMPは、ケラチノサイト増殖を阻害し、分化を促進する（非特許文献25）。皮膚移植を必要としている患者において（例えば、熱傷の後など）、植皮片は、培養されたケラチノサイトから作製される。ケラチノサイトは、他の動物由来でもあり得るが（異種移植片）、これらは免疫系によって拒絶されるため、単に一時的なものにすぎない。ケラチノサイトは、患者自身に由来し得、かつ、実験室内において細胞シートへと増殖し得る（培養された上皮自家移植片）。患者は、自分自身の体に由来するケラチノサイトを拒絶しない。ケラチノサイト培養物への本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤の添加は、ケラチノサイト増殖を促進するために使用され得、これにより患者はより早く移植片を受け取ることが可能になる。

上皮形成の改善：BMP6は皮膚損傷部において高度に発現されており、高レベルのBMP6は、種々の病因の慢性的なヒトの創傷において検出される（非特許文献26）。皮膚でBMP5を過剰に発現しているマウスにおいて、再上皮形成および皮膚創傷の治癒は有

意に遅延した（非特許文献26）上皮形成の改善は、瘢痕形成を低減し得る。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤の表面的投与または全身的投与は、例えば、圧迫潰瘍（褥瘡）または治癒していないかもしくは治癒が不十分である皮膚瘢痕（例えば、末梢血管疾患、真性糖尿病、静脈不全を有する患者における）の処置において、皮膚創傷の上皮形成を高めるために使用され得る。化合物はまた、瘢痕形成を減らすことが予期される。

体毛増殖の促進：頭皮の毛包増殖は3つの期：成長期（増殖期）、退行期（退縮期）、および休止期（静止期）を有するサイクルである。最近の証拠は、BMPシグナルは休止期から成長期への移行を遅らせていることを示唆している（非特許文献27）。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤を用いたBMPシグナル伝達の阻害は、休止期を短くし得、成長期にある毛包の数を増大し得る。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、毛包が不十分であるような処置状況または体毛が増殖するよりも高い頻度で失われる場合に、使用され得る。このような状況は、アンドロゲン性脱毛症（男性型脱毛症）、円形脱毛症、および休止期脱毛を含む。

10

乾癬の処置：乾癬は、炎症性皮膚障害であり、しばしば皮膚外傷ならびにその後の修復および炎症後に生じる（Koebner現象）。マウスの皮膚におけるBMP6の過剰発現は、乾癬を有する患者で見られるものと類似した皮膚病変を導くことから（非特許文献28）、BMPは、乾癬を引き起こす炎症性メカニズムおよびその修復に関与し得る。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、樹立した乾癬を処置するため、または皮膚損傷後に乾癬の発症を防ぐため、表面的にまたは全身的に投与され得る。

角膜瘢痕化の処置：BMP6発現は、結膜の瘢痕化に関連する（非特許文献29）。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、角膜瘢痕化およびその結果としての失明を予防または処置するために使用され得る。

20

【0011】

（骨粗しょう症の予防あるいは処置）

BMPR1AのコンディショナルKOマウスにおいて、骨の弾力性と強靱さが増強されており、さらに運動の併用によってより効果的であることが報告されている（非特許文献30）。またそのメカニズムは、BMPシグナルの減弱が骨形成におけるコラーゲンのcross-link形成を促進させること、大腿骨へのミネラルの集積を促進させていることと明らかにされている（非特許文献31）。BMPシグナル伝達を阻害する本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、骨量・骨密度を増大させるために使用され得る。

30

また、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、宇宙での長期滞在を可能にする骨量減少改善薬を供し得る。すなわち、宇宙医学上の課題の一つである微小重力環境における骨量の減少に対し、BMPシグナル阻害剤投与が有効であるという方向性を与える。また、少子高齢化の進むわが国においては、2025年には寝たきり状態の高齢者が230万人、その予備軍が260万人に達すると予測されている（2011年版厚生労働白書）。高齢者の骨量減少防止薬、あるいは骨粗しょう症治療薬に発展し得る。

【0012】

（全身性高血圧の処置）

BMP4の注入は、マウスに全身性高血圧を誘導する（非特許文献32）。血管平滑筋細胞は、種々のBMPリガンドを発現する。BMPは、電位依存性カリウムチャネルの発現を増大させ、これによって血管平滑筋の収縮を増大させる（非特許文献33）BMPシグナル伝達を阻害する本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、血圧を低減するために使用され得る。高血圧を有する患者における血圧の持続的低減は、心筋梗塞、うっ血性心不全、脳血管障害、および腎不全を防ぐと予期される。本明細書に記載のBMP阻害剤は、局所的送達を介して（例えば、エアロゾルを介して）肺高血圧症などの、特異的な血管床における高血圧を標的とするために使用され得る。

40

【0013】

（肺高血圧症の処置）

BMPシグナル伝達は、肺高血圧症の病因に寄与する。例えば、BMP4レベルが低下しているマウスは、肺高血圧症および長期間にわたって低酸素濃度で呼吸することから誘導

50

される肺性血管リモデリングから保護される（非特許文献34）。さらに、ⅠⅠ型BMP受容体（BMPRII）をコードする遺伝子中の変異は、散發性および家族性肺動脈性肺高血圧を有する患者において頻繁に発見される。BMPシグナル伝達の低減は、肺高血圧症を引き起こし得ることが予想され得る。しかしながら、Yuraは、BMPRII欠損は、一部のBMPリガンドによるBMPシグナル伝達を逆説的に増大させることを報告し（非特許文献16）、したがって、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤を用いたBMPシグナル伝達の増大は、実際は、肺高血圧症の発症に寄与し得る。

本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、肺動脈性肺高血圧のリスクがある患者（例えば、BMPRII変異を有する患者）においてこの疾患の発症を防ぐために、または特発性もしくは後天性肺動脈性肺高血圧を有する患者を処置するために、使用され得る。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤で処置された個体における肺高血圧症の低減は、息切れ、右心室肥大、および右心室不全を低減させると予期される。

【0014】

（心室肥大の処置）

BMP10レベルは、高血圧を有するラットの肥大した心室において増大し、このBMPリガンドは、培養された新生仔ラット心室筋細胞において肥大を誘導する（非特許文献35）。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤によるBMP10シグナル伝達の阻害は、心室肥大を予防／処置し得る。心室肥大は、拡張機能障害によるうっ血性心不全を導き得る。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、うっ血性心不全を予防／処置すると予期される。

【0015】

（血管新生の処置）

加齢黄斑変性症には、萎縮型と滲出型の二種類があり、滲出型は脈絡膜からの新生血管を伴い、網膜下に出血や滲出を生じて急速に進行し視力低下を起こす。原因は、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）などのサイトカインが分泌され、脈絡膜新生血管が誘発されると考えられており、加齢黄斑変性症で眼内に増加したVEGFを中和することで新生血管の抑制を行う抗VEGF薬療法がおこなわれている。我が国で臨床使用可能な抗VEGF薬は、RNAアプタマー製剤、ヒト化抗VEGF中和抗体、可溶性デコイ受容体融合タンパク質である。これらの抗VEGF薬は、硝子体内注射を4～8週間ごとに反復投与することで眼内のVEGFを著明に減少させ、脈絡膜新生血管を退縮させる結果、視力が改善し、維持することが可能となる。しかし、毎月硝子体注射をしても滲出性変化を完全に消退させることができない症例も存在し、また長期にわたる治療経過中に再発を繰り返して視力が悪化する症例が存在する。VEGF以外にも加齢黄斑変性症の発症、進展に影響する因子は多数あり、その一つにBMPが関与していることが示唆されている。

ALK1レセプターを介するシグナルの血管新生への関与が報告され、そのリガンドであるBMP9によるシグナル伝達活性化が腫瘍増殖における血管の伸長との関係が明らかにされている（非特許文献36）。これらの知見は、血管新生抑制を作用とする抗がん剤としてのBMPシグナル阻害剤の可能性を示唆するものであり、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤を用いて、BMPシグナル伝達を阻害することは、腫瘍増殖または転移を潜在的に阻害する有効な手段であり得る。さらに、滲出型加齢黄斑変性症における血管新生抑制を目的としてVEGFのみを抑制する治療には限界があり、他の因子を抑制する治療が望まれるなかで、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、低分子薬剤として局所（点眼など）にまたは全身的に投与され、網膜下の出血や滲出を抑制、その結果としての失明を予防または処置できると予期される。

【0016】

（神経学的障害の処置）

脊髄損傷および神経障害の処置：BMPは、脊髄損傷後の成体の脊髄における軸索再生の強力な抑制因子である（非特許文献37）。BMP発現は、脊髄挫傷後、損傷部位の周囲の希突起神経膠細胞および神経膠星状細胞において上昇することが報告されている。BM

10

20

30

40

50

Pシグナル阻害剤であるノギン (noggin) の鞘内投与は、脊髄挫傷後の、運動活性の増強および皮質脊髄路の有意な再増殖を導いた。

RGMaは脊髄損傷後の軸索増殖および回復ならびにシナプス再形成を阻害し、RGMaの効果はRGMaに対する抗体によってブロックされる(非特許文献38)。RGMaはBMPシグナル伝達を増強し(非特許文献39)、このことは、BMPシグナル伝達が、軸索増殖および回復の妨害の原因であり得ることを示唆する。

この考察に基づき、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、脊髄損傷後の軸索増殖および回復を増強させることが予期される。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、真性糖尿病を含む広範な障害に関連する神経障害を予防/処置すると予期される。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、神経障害に関連する疼痛および運動機能障害のいずれも処置することが予期される。

10

中枢神経系の炎症に関連する神経学的障害の処置：BMP4およびBMP5は、多発性硬化症およびクロイツフェルトーヤコブ病の病変内で検出されている(非特許文献40)。BMPはまた、実験的自己免疫脳脊髄炎を有するマウス(多発性硬化症の動物モデル)においても検出されている(非特許文献41)。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、多発性硬化症を、および中枢神経系の炎症に関連するかまたはBMPシグナルによって媒介される不適応な損傷修復プロセスに関連する他の神経学的障害を、予防または処置するために使用され得る。

痴呆の処置：BMPシグナル伝達の阻害剤は、マウスの神経前駆細胞における神経発生を促進し得る(非特許文献42)。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、ニューロンの加速度的損失を伴う種々の神経学的障害(脳血管障害およびアルツハイマー疾患、ならびに他の痴呆を含む)において神経発生を増強するために使用され得る。

20

記憶および学習の変化：BMPシグナル伝達は、記憶および認知行動に関与するニューロンの発生および維持において重要な役割を有している。例えば、BMPシグナル阻害剤であるコーディン(chordin)が欠損しているマウスは、空間学習は向上するが、新規の環境における探索的行動は低下する(非特許文献43)。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、記憶もしくは学習を変化させるためもしくは防ぐために使用され得(例えば、麻酔のための健忘もしくは苦痛を引き起こすであろう他の状況においてを含む)、または心的外傷後ストレス障害を防ぐために使用され得る。

【0017】

30

(動脈硬化症の処置)

多くの証拠は、BMPリガンドは血管壁において炎症促進性(pro-inflammatory)およびアテローム促進性(pro-atherogenic)であることを示唆している(非特許文献44)。BMP4発現のノックダウンは、炎症性シグナルを減少させ、一方BMP阻害剤(例えば、フォリスタチン(follistatin)またはノギン)のノックダウンは、炎症性シグナルを増大させる。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、アテローム性動脈硬化症、自己免疫疾患、および他の血管炎に関連する血管炎症を低減するために使用され得る。アテローム性動脈硬化症の減少から、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、急性冠症候群(狭心症および心臓発作)、一過性脳虚血発作、脳卒中、末梢血管疾患、および他の血管性虚血イベントを減少させると予想される。さらに、アテローム性動脈硬化症が動脈瘤形成の病因に寄与する限りにおいて、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、動脈瘤形成の進行を遅くするために使用され得、このことは、動脈瘤構造の頻発および血管手術の必要性を低減し得る。

40

マトリックスリモデリングに影響するBMPおよび多くのBMP誘導性遺伝子産物は、初期アテローム硬化性病変において過剰に発現されているため、BMPシグナルは、プラーク形成および進行を促進し得る(非特許文献45)。アテローム性プラークにおけるBMPシグナル伝達活性は、したがって、不適応な損傷修復の一形態を表し得、または炎症に寄与し得る。BMPシグナルはまた、徐々に、常在性血管細胞集団または新生血管細胞集団の骨芽細胞様細胞への分化を誘導し得、このことは、血管の初期および中期石灰化を導き得る(非特許文献46)。石灰性血管疾患または動脈硬化症は、血管進展性の減少なら

50

びに心血管イベントのリスクおよび死亡率の増大に関連し、そして潜在的アテローム硬化性疾患が付随する場合、特に問題である（非特許文献47）。しかしながら、アテローム硬化性病変および石灰性病変の進行に寄与するシグナルが遮断され得る場合、これらの病変はいずれも退縮し得る（非特許文献48）。Yuらは、BMP I型受容体活性の阻害剤は、アテローム性プラークおよび血管石灰化の処置に有効であることを見出しており（非特許文献49）、本明細書に記載のBMP I型受容体活性の阻害剤は、インビボにおいてアテローム性プラークおよび血管石灰化の進行を抑制するために使用され得る。

【0018】

（インビトロおよびインビボにおける、胚細胞および成体幹細胞を含む前駆細胞の増殖、生着および分化）

BMPシグナルは、前駆細胞集団および幹細胞集団（いくつかの状況においてはさらに組織も）の分化および再生の調節に重要であり、この調節は、分化系列への分化を防ぐ（一方で他の状況では分化を方向づける）。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、（i）インビボまたはインビトロにおいて、幹細胞集団または多能性細胞集団の多能性状態を維持するため；（ii）インビボまたはインビトロにおいて、幹細胞集団または多能性細胞集団を増殖させるため；（iii）インビボまたはインビトロにおいて、幹細胞集団または多能性細胞集団の分化を方向づけるため；（iv）インビボまたはインビトロにおいて、幹細胞集団または多能性細胞集団の分化を操作または方向づけるため（単独で、または他処置と組み合わせ、もしくは他の処置と連続してのいずれかで）；ならびに（v）分化細胞集団から多能性集団または前駆体集団への脱分化を調節するため、に使用され得る。

多くの幹細胞系列および前駆体系列は、増殖するか、特異的な組織系列に分化するか、特定の組織型にたどり着きそして統合するか、またはプログラム細胞死を起こすかを決定するためにBMPシグナルを必要とする。しばしば、BMPシグナルは、増殖因子（bFGF、PDGF、VEGF、HBEGF、PIGF、およびその他）、ソニックヘッジホッグ、ノッチ、およびWntシグナル伝達経路によって提供されるシグナルと相互作用し、上記変化に影響する（非特許文献50）。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、治療的適用のため、幹細胞（例えば、胚性幹細胞）または組織前駆細胞の特異的系列への分化を方向づけるために使用され得る（非特許文献51）。または、ある種の細胞集団において、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、臨床的適用に有効となる十分な数の細胞を製造するために、分化を防ぎ増殖を促進する上で有効であり得る。BMPシグナル阻害剤と増殖因子またはシグナル伝達分子との的確な組み合わせは、各細胞および組織型に対して非常に特異的であり得る。

例えば、ある種の胚性幹細胞株は、培養されたある種の胚性幹細胞株の分化を阻害し多能性を維持するために、白血病抑制因子（LIF）との共培養を必要とする（非特許文献50）。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤の使用は、LIF非存在下において多能性を維持するために用いられ得る。他のES細胞株は、多能性を維持するために、特定のフィーダー細胞層との共培養を必要とする。単独または他の薬剤と組み合わせにおける本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤の使用は、フィーダー細胞層による汚染が懸念される場合、またはそのDNAもしくはタンパク質成分がヒト治療への細胞の使用を困難にするかもしくは妨げる場合、多能性を維持する上で有効であり得る。

別の例において、いくつかの状況において、培養物中でLIFの休止直前にノギンなどのタンパク質によってBMPシグナルを阻害することは、心筋細胞分化系列への分化を誘導し得る（非特許文献52）。本明細書に記載の薬理的BMPシグナル阻害剤の使用は、類似の（もしそうでないなら、強力な）効果を達成し得る。上記分化細胞は、病的な心筋に治療的に導入され得る。または、そのような処置は、実際は、すでに病的な心筋にたどり着いている生着前駆細胞に対し、より有効であり得る。BMPシグナルのタンパク質性阻害剤（ノギンなど）による全身的治療は、非常に費用がかかり、かつ複雑な投薬手法を必要とする。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤の全身的または局所的な送達、*in situ*で、上記前駆細胞の分化を機能する心筋細胞へと偏らせ得る。

10

20

30

40

50

【0019】

(さまざまな程度での選択性を有する化合物の適用：特定のBMPⅠ型受容体を介してBMPシグナル伝達を阻害する化合物、またはTGF- β 、アクチビン受容体を介したシグナル伝達にも影響する化合物)

本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、BMP受容体であるALK2、ALK3、およびALK6の活性を阻害する。それらのいくつかは、ALK2およびALK3を、ALK6よりも高い程度まで阻害し、特定のBMP受容体に対し相対的に高い選択性を有する。ある種の疾患の病因は、ある特定の受容体の、シグナル伝達の機能障害によると考えられ得る。

例えば、進行性骨化性線維形成異常症(FOP)は、異常な(恒常的に活性な)ALK2機能によって引き起こされる疾患である(非特許文献4)。また、小児の抗悪性度神経膠腫および正中高悪性度星状細胞種におけるALK2の恒常的に活性な変異形態の存在が報告されている(非特許文献19)。そのような例において、一部のBMP受容体の機能に特異的に拮抗する本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、毒性もしくは副作用の低減またはより高い有効性という利点、またはそのいずれもの利点を有し得る。

本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤のいくつかは、TGF- β 、アクチビン受容体シグナル伝達と比較してBMPへの高い程度を選択性を有し得る。他の化合物は、より低い特異性であり得、BMPシグナル伝達に加えて他の経路も標的にし得る。例えば、腫瘍の処置において、特定の患者の腫瘍の分子フェノタイプリングが複数経路の調節障害を示す場合、BMPシグナル伝達と一つまたはそれより多い上記経路とを阻害する薬剤は、有益な効果(例えば、腫瘍の大きさの減少)を有し得る。

【0020】

(ヒト以外の種における化合物の適用)

本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、当業者によって適切に決定された投与量および投与レジメンの使用によって、被験体(例えば、ヒト、家庭のペット、家畜、または他の動物)を処置するために用いられ得、投与量および投与レジメンのパラメーターは、例えば、処置されるべき障害のタイプおよび程度、被験体の総合的な健康状態、その化合物の治療指数、ならびに投与経路に依存して変わり得る。標準的臨床試験は、本発明の任意の特定の薬学的組成物について、用量および投与頻度を最適化するために使用され得る。使用され得る例示的投与経路としては、経口投与、非経口投与、静脈内投与、動脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、表面投与、頭蓋内投与、眼窩内投与、眼投与、心室内投与、嚢内投与、脊椎内投与、槽内投与、腹腔内投与、鼻内投与、エアロゾルでの投与、または坐剤による投与が挙げられる。

【0021】

(昆虫におけるBMPシグナル伝達の阻害)

本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤のいくつかは、節足動物のBMP受容体に対し活性を有し得、そしておそらく、脊索動物のBMP受容体と比較して節足動物のBMP受容体への選択性も有し得る。節足動物の幼虫または卵におけるBMPシグナル伝達の阻害は、深刻な発達異常を引き起し得、ならびにおそらく、彼らの繁殖能力に障害を生じさせ得る(例えば、ゼブラフィッシュおよびショウジョウバエにおいてこの経路が阻害された場合に観察されるのと同様の背側化を介して)。本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤が、ヒトBMP受容体と比較して節足動物BMP受容体への非常に強い選択性を有する場合、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤は、明らかに毒性がより低いかまたは環境保護の立場から現時での戦略より安全な、殺虫薬またはペストコントロール剤として使用され得る。

治療法において患者に投与されることに加えて、本明細書に記載のBMPシグナル阻害剤はまた、エクスピボで、患者に移植される細胞および組織ならびに構造的材料を処理するために使用され得る。例えば、上記化合物は、例えば移植術において使用され得る、外植された組織を処理するために使用され得る。

本発明は、目下のところ一般的に記述されているが、以下の実施例を参照することにより

、本発明はより容易に理解される。以下の実施例は、単に、本発明の特定の局面および実施形態の例示を目的として含まれるのであり、本発明を制限するとは意図されない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0022】

【文献】国際公開第WO2009/114180号

国際公開第WO2014/138088号

国際公開第WO2015/148654号

国際公開第WO2016/121908号

【非特許文献】

【0023】

【文献】Waiteら、Nat. Rev. Genet., vol.4, 763-773, 2003

Weissら、N. Engl. J. Med., vol.352, 1011-1023, 2005

Yuら、Nat. Chem. Biol., vol.4, 33-41, 2008

Shoreら、Nat. Genet., vol.38, 525-527, 2006

Kaplanら、Expert Opinion on Orphan Drugs vol.1, 637-649, 2013

Katagiriら、Biol. Chem., vol.394, 703-714, 2013

Pignoloら、J. Bone and Mineral Res., vol.31, 650-656, 2016

Chaikuadら、J. Biol. Chem., vol.290, 3390-3404, 2015

Fukudaら、J. Biol. Chem., vol.284, 7149-7156, 2009

Economidesら、Sci. Trans. Med. vol.7, 303ra137, 2015

Hopkins、Expert Opinion on Therapeutic Patents vol.26, 1115-1128, 2016

村上ら、臨整外、23巻、397~402、1988

古賀ら、臨整外、33巻、385~391、1998

Yonemoriら、Am. J. Pathol., vol.186, 1335-1347, 1997

Inamasuら、Neurosurgery vol.58, 1027-1039, 2006

Yuら、J. Biol. Chem., vol.280, 2443-24450, 2005

Moustakas、Miyazonoら、Cytokine Growth Factor Rev., 81-92, 2016

Imamuraら、Oncogene vol.27, 6322-6333, 2008

(1) Jonesら、Nat. Genet., vol.46, 457-461, 2014、(2) Becherら、Nature Genet., Vol.46, 451-456, 2014、(3) Bakerら、Nature Genet., vol.46, 444- 450, 2014、(4) Ligonら、Nature Genet., vol.46, 462-466, 2014

(1) Kimら、Nature Immunol. vol.7, 1057-1065, 2006、(2) Kerstenら、BMC , Immunol., vol.6, 9-21, 2005

(1) Leviら、J. Bone Joint Surg., vol.97, 1001-1011, 2015、(2) Shaifurら、Bone Res., vol.3, 1-20, 2015、(3) Randyら、Am. J. Orthop., vol.40, E232-E235, 2011

Cushnerら、Orthopaedic Rev., vol.21, 1319-1326, 1992

(1) Leviら、Ann. Surg., vol.259, 993-998, 2014、(2) Leviら、Stem Cells Dev. vol.24, 205-213, 2015

(1) Bostromら、J. Clin. Invest. vol.91, 1800-1809, 1993、(2) Tysonら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., vol.23, 489-494, 2003

Botchkarevら、Differentiation vol.72, 512-526, 2004

Kaiserら、J. Invest. Dermatol., vol.111, 1145-1152, 1998

Plikusら、Nature vol.451, 340-344, 2008

Blessingら、J. Cell Biol. vol.135, 227-239, 1996

Andreevら、Exp. Eye. Res., vol.83, 1162-1170, 2006

Mishinaら、PLoS ONE vol.10, e0141345, 2015

Mishinaら、Bone vol.88, 74-84, 2016

Miriyalaら、Circulation vol.113, 2818-2825, 2006

10

20

30

40

50

Fantozziら、Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., vol.291, L993-1004, 2006
 Frankら、Circ. Res. vol.97, 496-504, 2005
 Nakanoら、Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., vol.293, H3996-3403, 2007
 (1) Pietrasら、Blood vol.117, 6999-7006, 2011、(2) Kwonら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., vol.35, 2020-2031, 2015
 Yamashitaら、J. Neurochem., vol.105, 1471-1479, 2008
 (1) Yamashitaら、J. Cell. Biol., vol.173, 47-58, 2006、(2) Yamashitaら、Brain Res., vol.118, 74-86, 2007
 Linら、J. Biol. Chem., vol.280, 29820-29827, 2005
 Schluesenerら、Acta. Neuropathol., vol.90, 76-79, 1995
 Grinspanら、J. Neurosci. Res., vol.86, 125-135, 2008
 Itohら、J. Biol. Chem., vol.282, 15843-15850, 2007
 O'Connorら、J. Neurosci., vol.27, 7740-7750, 2007
 Joら、Circulation vol.116, 1258-1266, 2007
 (1) Demerら、J. Clin. Invest., vol.91, 1800-1809, 1993、(2) Daemenら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., vol.21, 1998-2003, 2001
 Hruskaら、Circ. Res., vol.97, 105-112, 2005
 Bostromら、Crit. Rev. Eukar. Gene. Expr., vol.10, 151-158, 2000
 Yokodeら、Circulation vol.103, 2955-2960, 2001
 Yuら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., vol.32, 613-622, 2012
 Yamanakaら、Curr. Stem Cell Res. Ther., vol.1, 103-111, 2006
 (1) Choiら、Development vol.131, 2749-2762, 2004、(2) Chienら、Cell vol.117, 373-386, 2004
 Fukudaら、Nat. Biotechnol., vol.23, 607-611, 2005

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

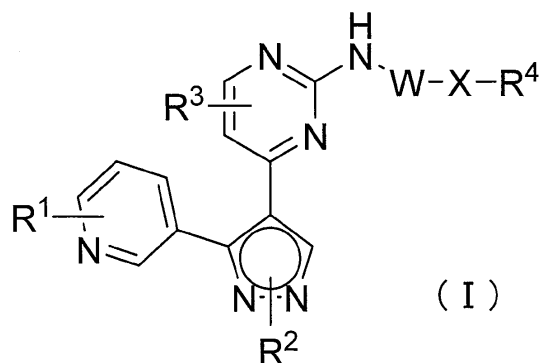
本発明者等は、BMPシグナル伝達経路に特異的に拮抗する作用を有する誘導体の合成とその薬理活性について永年に亘り鋭意研究を行なった結果、既知の化合物とは全く構造を異にする新規な誘導体が優れた作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【課題を解決するための手段】

【0025】

本発明の新規な誘導体は、式(I)の化合物又はその薬理学上許容される塩またはエステルであり、

【化1】



【式中、

R¹は、Hおよび「置換基群A」から選択される基を示し、

R²は、H；低級アルキル；「置換基群B」またはオキソで、1乃至3個、置換された低級アルキル；並びに；「置換基群B」から選択される基を示し、

R³は、H、ハロゲンまたは低級アルキル基を示し、

Wは、フェニレン；「置換基群A」で1乃至3個、置換された、フェニレン；フェニレンとヘテロシクリル基が縮環した2価の基；「置換基群A」で1乃至3個、置換された、フェニレンとヘテロシクリル基が縮環した2価の基；2価のピリジル；ピリジルとヘテロシクリル基が縮環した2価の基；および、2価のピラゾリルから選択される基を示し、
Xは、単結合；逆の順序の配列も含む「置換基群C」より選択される基；低級アルキレン；および逆の順序の配列も含む「置換基群C」で置換された低級アルキレンから選択される基を示す。

R⁴は、H；低級アルキル基；「置換基群B」、オキソまたは低級アルキルで、1乃至3個、置換された低級アルキル；C₃－6シクロアルキル基；－C(O)R⁵基；ヘテロアリール；「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、ヘテロアリール；ヘテロシクリル；および「置換基群D」で、1乃至3個置換されたヘテロシクリルを示し、

R⁵は、OH，低級アルキル、または低級アルコキシを示し、

R⁶は、Hまたは低級アルキルを示し；

R⁷は、Hまたは低級アルキルを示し；あるいは、R⁶とR⁷は、一緒になって、低級アルキレン、または1つの炭素原子が、－O－基、－NR⁸－基、または－S(O)_p－基で置換された、低級アルキレン（pは、0、1又は2を示す）を示し；

R⁸は、Hまたは低級アルキルを示し；

「置換基群A」は、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、－N(R⁶)R⁷基またはハロゲンを示し、

「置換基群B」は、OH基；ハロゲン、－N(R⁶)R⁷基；－N(R⁶)COR⁵基；－C(O)R⁵基；－C(O)N(R⁶)R⁷基；C₃－6シクロアルキル；ハロ低級アルキル；ヘテロシクリル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたヘテロシクリル；アリール；「置換基群A」で1乃至3個、置換されたアリール；ピリジル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたピリジル；低級アルコキシ；ハロ低級アルコキシ；または、C₃－6シクロアルキル低級アルコキシを示し、

「置換基群C」は、－O－基、－C(O)－基、－C(O)O－基、－C(O)NR⁸－基、－NR⁸－基、－S－基、－S(O)－基、－S(O)₂－基、－S(O)₂NR⁸－基または－NR⁸S(O)₂－基を示し；

「置換基群D」は、低級アルキル；「置換基群B」またはオキソで1乃至3個、置換された低級アルキル；オキソ；シアノ；ハロゲン；－N(R⁶)R⁷基；－N(R⁶)COR⁵基；－CO－低級アルキレン－OH；－C(O)R⁵基；－C(O)N(R⁶)R⁷基；ヘテロシクリル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたヘテロシクリル；C₃－6シクロアルキル；アリール；「置換基群B」、オキソまたはCOOHで1乃至3個、置換された低級アルキル、あるいは「置換基群A」で、1乃至3個置換されたアリールを示し、

「置換基群E」は、OH基；ハロゲン；低級アルキル；ハロ低級アルキル；「置換基群B」またはオキソで1乃至3個置換された低級アルキル；ヘテロシクリル；または、「置換基群D」で1乃至3個置換されたヘテロシクリルを示す。

【0026】

好適には、

R¹が、Hまたはハロゲンであり、

【0027】

R²が、低級アルキル；「置換基群B」またはオキソで、1乃至3個、置換された低級アルキル；並びに「置換基群B」から選択される基であり、更に好適には、低級アルキル；「置換基群B」またはオキソで、1乃至3個、置換された低級アルキル；C₃－6シクロアルキルおよびヘテロシクリルから選択される基であり、

【0028】

R³が、Hまたはハロゲンであり、

【0029】

Wが、フェニレン；「置換基群A」で1乃至3個、置換されたフェニレン；フェニレンと

ヘテロシクリル基が縮環した2価の基；2価のピリジル；および2価のピラゾリルから選択される基であり、更に好適には、フェニレン、フェニレンとヘテロシクリル基が縮環した2価の基；2価のピリジル；および2価のピラゾリルから選択される基であり、

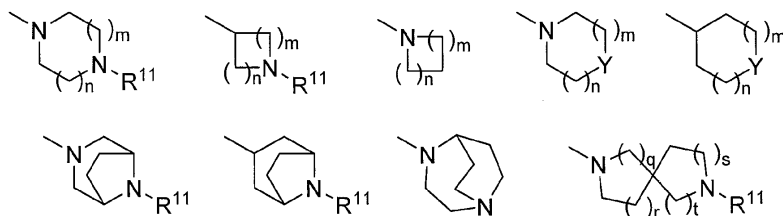
【0030】

Xが、単結合；ならびに、逆の順序の配列も含む、 $-O-$ 基、 $-C(O)-$ 基、 $-C(O)NR^8-$ 基、 $-NR^8C(O)-$ 基、 $-S(O)_2-$ 基、 $-S(O)_2NR^8-$ 基、または $-NR^8S(O)_2-$ 基；低級アルキレン；および逆の順序の配列も含む、 $-O-$ 基、 $-C(O)-$ 基、 $-C(O)NR^8-$ 基、 $-NR^8C(O)-$ 基、 $-S(O)_2-$ 基、 $-S(O)_2NR^8-$ 基、または $-NR^8S(O)_2-$ 基で置換された低級アルキレンから選択される基であり、更に好適には、単結合；ならびに、逆の順序の配列も含む、 $-O-$ 基、 $-C(O)-$ 基、 $-C(O)NR^8-$ 基、 $-S(O)_2-$ 基、または $-S(O)_2NR^8-$ 基；低級アルキレン；および逆の順序の配列も含む、 $-O-$ 基、 $-C(O)-$ 基で置換された低級アルキレンから選択される基であり、

【0031】

R^4 が、H；低級アルキル基；「置換基群B」、オキソまたは低級アルキルで、1乃至3個、置換された低級アルキル； C_3-6 シクロアルキル基； $-C(O)R^5$ 基；ヘテロアリアル；「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、ヘテロアリアル；ヘテロシクリル；および「置換基群D」で1乃至3個置換されたヘテロシクリルであり、更に好適には、H；低級アルキル基；「置換基群B」、オキソまたは低級アルキルで、1乃至3個、置換された低級アルキル； C_3-6 シクロアルキル基；ヘテロアリアル；「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、ヘテロアリアル；ヘテロシクリル；および「置換基群D」で1乃至3個置換されたヘテロシクリルであり、より更に好適には、 R^4 の、「ヘテロシクリル」および「置換基群D」で1乃至3個置換されたヘテロシクリルの「ヘテロシクリル」が、

【化2】



であり、 R^{11} が、Hまたは「置換基群D」であり、Yが、 $-O-$ 基、または $-S(O)_p-$ 基であり、mおよびnが、同一又は異なって、1または2であり、pが、0、1または2であり、q、r、sおよびtが、同一又は異なって、0、1または2であり（ただし、qおよびtは同時に0にはならない）、

【0032】

R^5 が、OHまたは低級アルキルであり、

【0033】

R^6 と R^7 が、一緒になって、低級アルキレンであり、

【0034】

「置換基群A」が、低級アルキル、シアノまたはハロゲンであり、

【0035】

「置換基群B」が、OH、 $-N(R^6)R^7$ 基、ハロゲン、 C_3-6 シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、「置換基群A」で1乃至3個、置換されたアリアル、ピリジル、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、 $-C(O)N(R^5)R^7$ 基、または C_3-6 シクロアルキル低級アルコキシであり、更に好適には、OH基、 $-N(R^6)R^7$ 基、ハロゲン、 C_3-6 シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、「置換基群A」で1乃至3個、置換されたアリアル、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、または C_3-6 シクロアルキル低級アルコキシであり、

【0036】

「置換基群C」が、 $-O-$ 基、 $-C(O)-$ 基、 $-C(O)NR^8-$ 基、 $-S(O)_2-$ 基、または $-S(O)_2NR^8-$ 基であり、更に好適には、「置換基群C」が、 $-O-$ 基、 $-C(O)-$ 基、 $-C(O)NR^8-$ 基、または $-S(O)_2NR^8-$ 基であり、

【0037】

「置換基群D」が、低級アルキル；「置換基群B」またはオキソで1乃至3個、置換された低級アルキル；オキソ；シアノ；ハロゲン； $-N(R^6)R^7$ 基； $-N(R^6)COR^5$ 基； $-CO-$ 低級アルキレン $-OH$ ； $-C(O)R^5$ 基； $-C(O)N(R^6)R^7$ 基；ヘテロシクリル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたヘテロシクリル； C_3-6 シクロアルキル；あるいは；アリールであり、更に好適には、低級アルキル；「置換基群B」またはオキソで1乃至3個、置換された低級アルキル；ハロゲン；オキソ；シアノ； $-N(R^6)R^7$ 基； $-N(R^6)COR^5$ 基； $-CO-$ 低級アルキレン $-OH$ ； $-C(O)R^5$ 基； $-C(O)N(R^6)R^7$ 基；ヘテロシクリル； C_3-6 シクロアルキル；あるいはアリールであり、

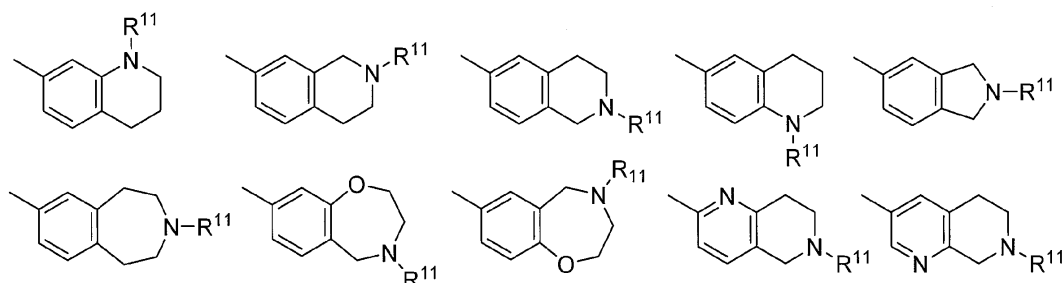
【0038】

「置換基群E」が、低級アルキル；ハロ低級アルキル；「置換基群B」またはオキソで1乃至3個置換された低級アルキル；ヘテロシクリル；または「置換基群D」で1乃至3個置換されたヘテロシクリルであり、更に好適には、低級アルキル；ハロ低級アルキル；あるいはヘテロシクリルであり、

【0039】

$-W-X-R^4$ が一緒になって、

【化3】



であり、 R^{11} が、Hまたは「置換基群D」である、化合物で表され、

【0040】

好適な個々の化合物としては、

(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノン；

(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メタノン；

2-メチル-N-(4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン；

2-メチル-N-(4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン；

N-(4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン；

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-

(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン；

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン；

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン；

N-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン；

2-(4-(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン；

N-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン；

N-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン；

N-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン；

4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン；

N-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン；

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(2-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)エチル)フェニル)ピリミジン-2-アミン；

N-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン；

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-フルオロ-4-(1-メチルピペラジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン；

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン；

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン；

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン；

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-(2-メトキシエチル)ピロリジン-3-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン；

N-(4-(4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン；

1-(4-(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール；

10

20

30

40

50

4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (1 - (1 - (2 - メトキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン シュウ酸塩;

4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (1 - (2 - メトキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン;

N - (4 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルイソインドリン - 5 - アミン;

N - (4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (2 - メトキシエチル) イソインドリン - 5 - アミン;

N - (4 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - アミン;

2 - メチル - 1 - (4 - (2 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

3 - シクロプロピル - N - (4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] アゼピン - 7 - アミン;

N - (4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 8 - アミン;

N - (4 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン;

4 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン;

N - (4 - (4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン;

N - (4 - (4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (1 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) メチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン;

4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (4 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン;

1 - (4 - (2 - (4 - (4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

2 - (4 - (2 - (4 - (4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル;

4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (8 - (2 - メトキシエチル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン;

N - (4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - アミン;

N - (4 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - 1, 2,

10

20

30

40

50

3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-アミン;
 N-(4-(4-(4-(4-ジメチルオキセタン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン;
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン;
 4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(4-(2-メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-(オキセタン-3-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン;
 1-(4-(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール;
 1-(4-(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
 1-(7-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-メチルプロパン-2-オール;
 1-(6-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-メチルピペリジン-3-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン;
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-アミン;
 (4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル(8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メタノン;
 (8-シクロペンチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノン;
 (4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メタノン;
 (4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-3-(オキセタン-3-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-アミン;

10

20

30

40

50

N- (4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) -2- (2-メトキシエチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
 イソキノリン-6-アミン;
 N- (4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6
 -アミン;
 4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N-
 (4- (4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペラジン-1-イル) フェニ
 ル) ピリミジン-2-アミン;
 2-メチル-1- (4- (2- ((2- (オキセタン-3-イル) -1, 2, 3, 4-テ
 トラヒドロイソキノリン-6-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) -3- (ピリジン
 -3-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-オール;
 4- (1, 1-ジメチルエチル) -3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4
 -イル) -N- (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;
 4- (1- (オキセタン-3-イル) -3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール
 -4-イル) -N- (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;
 4- (1-フェネチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -
 N- (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;
 N- (4- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) -
 4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミ
 ジン-2-アミン;
 N- (4- (アゼチジン-3-イルオキシ) フェニル) -4- (1-エチル-3- (ピリ
 ジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-アミン;
 N- (4- (4-アミノピペリジン-1-イル) フェニル) -4- (1-エチル-3- (ピ
 リジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-アミン;
 4- (1-エチル-3- (5-フルオロピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-
 イル) -N- (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;
 4- (1- (2, 2-ジフルオロエチル) -3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾ
 ール-4-イル) -N- (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-ア
 ミン;
 4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N-
 (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;
 4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N-
 (3-フルオロ-4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;
 N- (3, 5-ジフルオロ-4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) -4- (1-エチ
 ル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-アミ
 ン;
 4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N-
 (3-メチル-4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;
 4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N-
 (6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-アミン;
 3- ((4- (2- ((4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-
 4-イル) -3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチル) ベン
 ゴニトリル;
 2- ((4- (2- ((4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-
 4-イル) -3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチル) ベン
 ゴニトリル;
 4- (1-エチル-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N-
 (4- (ピペリジン-4-イル) フェニル) ピリミジン-2-アミン;
 N- (4- (8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) -4- (

10

20

30

40

50

1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン;
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-アミン;
 2-(6-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)酢酸;
 2-(4-(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)酢酸;
 N-(4-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(4-アミノ-4-エチルピペリジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン;
 2-(7-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オール;
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン;
 であり、
 【0041】
 更に好適な化合物は、
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン;
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン;
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン;
 1-(4-(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリ

10

20

30

40

50

ジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール;
 N-(4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン;
 2-メチル-1-(4-(2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-アミン;
 4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン;
 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン;
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン;
 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン;
 N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-アミン;および
 N-(4-(4-アミノ-4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン

を挙げることができる。

【0042】

本発明の新規な化合物は、上記より選択される化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルであり、本発明の新規な優れた、BMPシグナル伝達経路に特異的に拮抗する、疾患の予防剤又は治療剤は、上記より選択される化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルを有効成分として含有する。

【0043】

上記一般式(I)において、

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、「置換基群A」、「置換基群D」および「置換基群E」における、「低級アルキル」基とは、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメ

チルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を示し、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、より好適には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、および *tert*-ブチルである。

【0044】

R⁴の定義における、「置換基群B」、オキソまたは低級アルキルで、1乃至3個、置換された低級アルキル」；

R²、「置換基群D」および「置換基群E」の定義における「置換基群B」またはオキソで1乃至3個、置換された低級アルキル」；「置換基群D」の定義における「置換基群B」、オキソまたはCOOHで1乃至3個、置換された低級アルキル」とは、それぞれ、「置換基群B」、オキソまたは低級アルキルで、1乃至3個、置換された」上記「低級アルキル」基；「置換基群B」またはオキソで1乃至3個置換された」上記「低級アルキル」および、「置換基群B」、オキソまたはCOOHで1乃至3個置換された」上記「低級アルキル」であり、例えば、OH基、-N(R⁸)R⁹基、-N(R⁶)COR⁵基、-C(O)R⁵基、-C(O)N(R⁶)R⁷基、後記「ハロゲン」、オキソ基、後記「C₃-6シクロアルキル」、後記「ヘテロシクリル」、「置換基群A」で、1乃至3個、置換された」後記「ヘテロシクリル」、後記「アリアル」、「置換基群A」で1乃至3個、置換された」後記「アリアル」、ピリジル、「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたピリジル、後記「低級アルコキシ」、後記「ハロ低級アルコキシ」、後記「C₃-6シクロアルキル低級アルコキシ」または前記「低級アルキル」で、1乃至3個、置換された、前記「低級アルキル」であり、好適には、ベンジル；フェネチル；3-フェニルプロピル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたベンジル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたフェネチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換された3-フェニルプロピル；ピリジルメチル；2-ピリジリエチル；3-ピリジルプロピル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたピリジルメチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換された2-ピリジリエチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換された3-ピリジルプロピル；ジハロゲノメチル、トリハロゲノメチル、2, 2-ジハロゲノエチル、2, 2, 2-トリハロゲノエチル、3, 3-ジハロゲノプロピル、3, 3, 3-トリハロゲノプロピル；オキセタニルメチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたオキセタニルメチル；テトラヒドロフラニルメチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたテトラヒドロフラニルメチル；(テトラヒドロ-2H-ピラニル)メチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換された(テトラヒドロ-2H-ピラニル)メチル；アゼチジン-2-イルメチル；アゼチジン-3-イルメチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたアゼチジン-2-イルメチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたアゼチジン-3-イルメチル；2-アゼチジニルエチル；3-アゼチジニルプロピル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換された2-アゼチジニルエチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換された3-アゼチジニルプロピル；ピロリジン-2-イルメチル；ピロリジン-3-イルメチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたピロリジン-2-イルメチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたピロリジン-3-イルメチル；2-ピロリジニルエチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換された2-ピロリジニルエチル；3-ピロリジニルプロピル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換された3-ピロリジニルプロピル；ピペリジン-2-イルメチル；ピペリジン-3-イルメチル；ピペリジン-4-イルメチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたピペリジン-2-イルメチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたピペリジン-3-イルメチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたピペリジン-4-イルメチル；2-ピペリジニルエチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換された2-ピペリジニルエチル；3-ピペリジニルプロピル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換された3-ピペリジニルプロピル；モルホリン-2-イルメチル；モルホリン-3-イルメチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたモルホリン-2-イルメチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置換されたモルホリン-3-イルメチル；2-モルホリノエチル；「置換基群A」で、1乃至3個、置

10

20

30

40

50

換された 2-モルホリノエチル；3-モルホリノプロピル；「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換された 3-モルホリノプロピル；2-（モルホリン-2-イル）エチル；2-（モルホリン-3-イル）エチル；「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換された 2-（モルホリン-2-イル）エチル；「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換された 2-（モルホリン-3-イル）エチル；、3-（モルホリン-2-イル）プロピル；3-（モルホリン-3-イル）プロピル；「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換された 3-（モルホリン-2-イル）プロピル；「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換された 3-（モルホリン-3-イル）プロピル；C₃-6 シクロアルキルメチル；2-（C₃-6 シクロアルキル）エチル；3-（C₃-6 シクロアルキル）プロピル、2-（低級アルコキシ）エチル；3-（低級アルコキシ）プロピル；2-（ハロ低級アルコキシ）エチル；3-（ハロ低級アルコキシ）プロピル；2-（C₃-6 シクロアルコキシ）エチル；3-（C₃-6 シクロアルコキシ）プロピル；2-（C₃-6 シクロアルキル低級アルコキシ）エチル；3-（C₃-6 シクロアルキル低級アルコキシ）プロピル；2-ヒドロキシエチル；3-ヒドロキシプロピル；2, 3-ジヒドロキシプロピル；OH 基で置換された 3-（低級アルコキシ）プロピル；OH 基で置換された 3-（ハロ低級アルコキシ）プロピル；カルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、3-カルバモイルプロピル、N, N-ジメチルカルバモイルメチル、2-（N, N-ジメチルカルバモイル）エチル、3-（N, N-ジメチルカルバモイル）プロピル；2-オキソ-2-（ピロリジン-1-イル）エチル、3-オキソ-3-（ピロリジン-1-イル）プロピル、4-オキソ-4-（ピロリジン-1-イル）ブチル、2-オキソ-2-（ピペリジン-1-イル）エチル、3-オキソ-3-（ピペリジン-1-イル）プロピル、4-オキソ-4-（ピペリジン-1-イル）ブチル、2-オキソ-2-モルホリノエチル、3-オキソ-3-モルホリノプロピル、4-オキソ-4-モルホリノブチルを示し、

【0045】

更に好適には、

ベンジル、フェネチル、「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換されたベンジル、「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換されたフェネチル、ピリジルメチル、2-ピリジルエチル、「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換されたピリジルメチル、「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換された 2-ピリジルエチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2-ジクロロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3, 3-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、3, 3-ジクロロプロピル、3, 3, 3-トリクロロプロピル、オキセタニルメチル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換されたオキセタニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換されたテトラヒドロフラニルメチル、（テトラヒドロ-2H-ピラニル）メチル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された（テトラヒドロ-2H-ピラニル）メチル、アゼチジン-2-イルメチル、アゼチジン-3-イルメチル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換されたアゼチジン-2-イルメチル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換されたアゼチジン-3-イルメチル、2-アゼチジニルエチル、3-アゼチジニル）プロピル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された 2-アゼチジニルエチル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された 3-アゼチジニルプロピル、ピロリジン-2-イルメチル、ピロリジン-3-イルメチル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換されたピロリジン-2-イルメチル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換されたピロリジン-3-イルメチル、2-ピロリジニルエチル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された 2-ピロリジニルエチル、3-ピロリジニルプロピル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された 3-（ピロリジニル）プロピル、ピペリジン-2-イルメチル、ピペリジン-3-イルメチル、ピペリジン-4-イルメチル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換されたピペリジン-2-イルメチル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換されたピペリジン-3-イルメチル、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換されたピペリジン-4-イルメチル、2-ピペリジニルエチル、低級アルキル

で、1乃至3個、置換された2-ピペリジニルエチル、3-ピペリジニルプロピル、低級アルキルで、1乃至3個、置換された3-ピペリジニルプロピル、モルホリン-2-イルメチル、ピペリジン-3-イルメチル、低級アルキルで、1乃至3個、置換されたモルホリン-2-イルメチル、低級アルキルで、1乃至3個、置換されたモルホリン-3-イルメチル、2-モルホリノエチル、低級アルキルで、1乃至3個、置換された2-モルホリノエチル、3-モルホリノプロピル、低級アルキルで、1乃至3個、置換された3-モルホリノプロピル、2-(モルホリン-2-イル)エチル、2-(モルホリン-3-イル)エチル、低級アルキルで、1乃至3個、置換された2-(モルホリン-2-イル)エチル、低級アルキルで、1乃至3個、置換された2-(モルホリン-3-イル)エチル、3-(モルホリン-2-イル)プロピル、3-(モルホリン-3-イル)プロピル、低級アルキルで、1乃至3個、置換された3-(モルホリン-2-イル)プロピル、低級アルキルで、1乃至3個、置換された3-(モルホリン-3-イル)プロピル、C₃-6シクロアルキルメチル、2-(C₃-6シクロアルキル)エチル、3-(C₃-6シクロアルキル)プロピル、2-(低級アルコキシ)エチル、3-(低級アルコキシ)プロピル、2-(ハロ低級アルコキシ)エチル、3-(ハロ低級アルコキシ)プロピル、2-(C₃-6シクロアルコキシ)エチル、3-(C₃-6シクロアルコキシ)プロピル、2-(C₃-6シクロアルキル低級アルコキシ)エチル、3-(C₃-6シクロアルキル低級アルコキシ)プロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、低級アルキルで、1乃至3個、置換された2-ヒドロキシエチル、低級アルキルで、1乃至3個、置換された3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、OH基で置換された3-(低級アルコキシ)プロピル、OH基で置換された3-(ハロ低級アルコキシ)プロピル、カルボキシメチル、2-カルボキシエチル、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、N,N-ジメチルカルバモイルメチル、2-(N,N-ジメチルカルバモイル)エチル、2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル、3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル、2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル、3-オキソ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル、2-オキソ-2-モルホリノエチル、3-オキソ-3-モルホリノプロピルであり、

【0046】

最も好適には、

ベンジル；フェネチル；低級アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロまたは／および-N(R⁶)R⁷基で置換されたベンジル；ピリジルメチル；2-ピリジルエチル；低級アルキルまたは／およびハロゲンで置換されたピリジルメチル；トリフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3-ジフルオロプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル；オキセタニルメチル；低級アルキルで、1乃至3個、置換されたオキセタニルメチル；テトラヒドロフラニルメチル；低級アルキルで、1乃至3個、置換されたテトラヒドロフラニルメチル；(テトラヒドロ-2H-ピラニル)メチル；低級アルキルで、1乃至3個、置換された(テトラヒドロ-2H-ピラニル)メチル；ピロリジン-2-イルメチル；ピロリジン-3-イルメチル；低級アルキルで、1乃至3個、置換されたピロリジン-2-イルメチル；低級アルキルで、1乃至3個、置換されたピロリジン-3-イルメチル；ピペリジン-2-イルメチル；ピペリジン-3-イルメチル；ピペリジン-4-イルメチル；低級アルキルで、1乃至3個、置換されたピペリジン-2-イルメチル；低級アルキルで、1乃至3個、置換されたピペリジン-3-イルメチル；低級アルキルで、1乃至3個、置換されたピペリジン-4-イルメチル；モルホリン-2-イルメチル；ピペリジン-3-イルメチル；低級アルキルで、1乃至3個、置換されたモルホリン-2-イルメチル；低級アルキルで、1乃至3個、置換されたモルホリン-3-イルメチル；C₃-6シクロアルキルメチル；2-(C₃-6シクロアルキル)エチル；2-(低級アルコキシ)エチル；3-(低級アルコキシ)プロピル；2-(ハロ低級アルコキシ)エチル；3-(ハロ低級アルコキシ)プロピル；2-(C₃-6シクロアルキル低級アルコキシ)エチル；3-(C₃-6シクロアルキル低級アルコキシ)プロピル；2-ヒドロキシエチル；3-ヒドロキシプロピル；低級アルキルで、1乃至3個、置

10

20

30

40

50

換された 2-ヒドロキシエチル；低級アルキルで、1乃至3個、置換された 3-ヒドロキシプロピル；2，3-ジヒドロキシプロピル；OH基で置換された 3-（低級アルコキシ）プロピル；OH基で置換された 3-（ハロ低級アルコキシ）プロピル；カルボキシメチル；カルバモイルメチル；N，N-ジメチルカルバモイルメチル；2-オキソ-2-（ピロリジン-1-イル）エチル、2-オキソ-2-（ピペリジン-1-イル）エチル、2-オキソ-2-モルホリノエチルである。

【0047】

Wにおける、「フェニレン」とは、-1，4-フェニレン-、-1，3-フェニレン-、-1，2-フェニレンを示し、好適には、-1，4-フェニレン-、-1，3-フェニレン-である。

【0048】

Wにおける、「置換基群 A」で 1乃至3個、置換された、フェニレン」とは、「置換基群 A」で 1乃至3個、置換された、上記「フェニレン」であり、好適には、2-フルオロ-1，4-フェニレン、2-クロロ-1，4-フェニレン、2-メチル-1，4-フェニレン、2-メトキシ-1，4-フェニレン、2-シアノ-1，4-フェニレン、2，6-ジフルオロ-1，4-フェニレンである。

【0049】

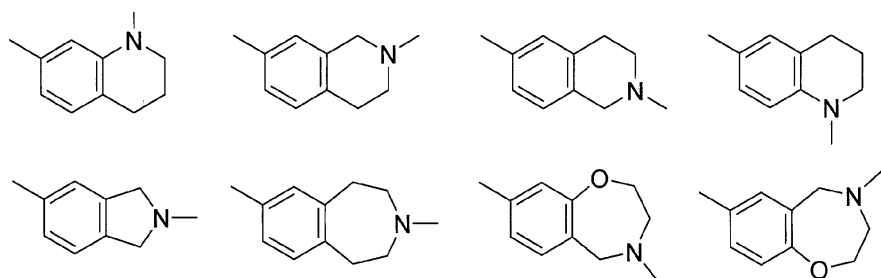
Wにおける、「フェニレンとヘテロシクリル基が縮環した 2 価の基」とは、フェニル基と後記「ヘテロシクリル基」が縮環した 2 価の基を示し、たとえば、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニル、ベンゾ [d] アゼピン、ベンゾ [f] [1，4] オキサゼピンのような基を挙げることができる。

【0050】

好適には、下記のような基を示す。

【0051】

【化 4】



【0052】

Wにおける、「置換基群 A」で 1乃至3個、置換された、フェニレンとヘテロシクリル基が縮環した 2 価の基」とは、「置換基群 A」で 1乃至3個、置換された、上記「フェニレンとヘテロシクリル基が縮環した 2 価の基」を意味し、たとえば、前記「低級アルキル」、後記「低級アルコキシ」または後記「ハロゲン」で、1乃至3個、置換された上記の基をいい、好適には、フッ素、メチル、メトキシで、1個置換されたイソキノリル、キノリル、イソインドリル、ベンゾ [d] アゼピン、ベンゾ [f] [1，4] オキサゼピンのような基を示す。

【0053】

Wにおける、「ピリジルとヘテロシクリル基が縮環した 2 価の基」とは、ピリジル基と後記「ヘテロシクリル基」が縮環した 2 価の基を示し、たとえば、5，6，7，8-テトラヒドロ-1，6-ナフチリジン、5，6，7，8-テトラヒドロ-1，7-ナフチリジンであり、好適には、5，6，7，8-テトラヒドロ-1，6-ナフチリジンである。

【0054】

Xおよび「置換基群D」に定義された、ならびに、R⁶とR⁷が一緒になって示す、「低級アルキレン」とは、炭素数1乃至6のアルキレンを意味し、例えば、メチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキレン基を挙げることができ、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキレン基であり、更に好適には、メチレン、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレンである。

【0055】

Xの「逆の順序の配列も含む「置換基群C」で置換された低級アルキレン」とは、-O-基、-C(O)-基、-C(O)O-基、-C(O)NR⁸-基、-NR⁸-基、-S-基、-S(O)-基、-S(O)₂-基、-S(O)₂NR⁸-基、-OC(O)-基、-NR⁸C(O)-基、または-NR⁸S(O)₂-基が、上記の「低級アルキレン」の、末端に、逆の順序の配列も含み、置換した基を示し、好適には、置換基が、「低級アルキレン」の、いずれか一方の末端に、逆の順序の配列も含み、置換した基であり、たとえば、-メチレン-O-、-O-メチレン-、-メチレン-C(O)-、-C(O)-メチレン-、-メチレン-C(O)NR⁸-、-C(O)NR⁸-メチレン-、-メチレン-NR⁸-、-NR⁸-メチレン-、-メチレン-S(O)₂-、-S(O)₂-メチレン-、-メチレン-S(O)₂NR⁸-、-S(O)₂NR⁸-メチレン-、-メチレン-NR⁸C(O)-、-NR⁸C(O)-メチレン-、-メチレン-NR⁸S(O)₂-、-NR⁸S(O)₂-メチレン-を示し、好適には、-メチレン-O-、-O-メチレン-、-メチレン-C(O)-、-C(O)-メチレン-、-メチレン-C(O)NR⁸-、-C(O)NR⁸-メチレン-、-メチレン-S(O)₂-、-S(O)₂-メチレン-、-メチレン-S(O)₂NR⁸-、-S(O)₂NR⁸-メチレン-である。

【0056】

R⁶とR⁷が、一緒になって示す、「1つの炭素原子が、-O-基、-NR⁸-基、-S(O)_p-基で置換された、低級アルキレン(pは、0、1又は2を示す)」とは、1つの炭素原子が-O-基、-NR⁸-基、-S(O)_p-基で置換された、シクロアルキル基(pは、前記と同意義を示す。)を示し、-N(R⁶)R⁷基が、たとえば、モルホリノ基、1,4-オキサゼパン-4-イル基、ピペラジン-1-イル基、1,4-ジアゼパン-1-イル基、チオモルホリノ基、1,4-チアゼパン-4-イル基、1-オキシドチオモルホリノ基、1,1-ジオキシドチオモルホリノ基、1-オキシド-1,4-チアゼパン-4-イル基、1,1-ジオキシド-1,4-チアゼパン-4-イル基を示し、好適には、モルホリノ基、1,4-オキサゼパン-4-イル基、ピペラジン-1-イル基、1,4-ジアゼパン-1-イル基、チオモルホリノ基、1,1-ジオキシドチオモルホリノ基を示す。

【0057】

R⁴の「ヘテロアリール」とは、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環基を示し、例えばフリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、のような芳香族複素環基を挙げることができ、好適には、窒素原子を少なくとも1個含む、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよい5乃至7員複素環基を示し、例えばピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基、さらに好適には、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピリジルである。

【0058】

尚、上記「ヘテロアリール」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾ

10

20

30

40

50

フラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニル、シンノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、チエノピリジル、フロピリジル、ピロロピリジル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニルのような基を挙げることができる。

【0059】

R⁴の「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、ヘテロアリール」とは、「置換基群E」の基で、1乃至3個、置換された、上記「ヘテロアリール」を意味し、たとえば、「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、ピラゾリル；「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、イミダゾリル；「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、オキサジアゾリル；「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、トリアゾリル；「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、オキサゾリル；「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、イソキサゾリル；「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、チアゾリル、および、「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、ピリジルを示し、さらに好適には、「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、ピラゾリル；「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、トリアゾリル；「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、オキサジアゾリル、および「置換基群E」で、1乃至3個、置換された、チアゾリル、であり、もっとも好適には、低級アルキルで、1乃至3個、置換された、ピラゾリル；ハロ低級アルキルで置換された、ピラゾリル；ヘテロシクリルで置換された、ピラゾリル；「置換基群B」またはオキソで1乃至3個、置換された低級アルキルで、置換された、ピラゾリル；低級アルキルで置換された、トリアゾリル；ヘテロシクリルで置換された、トリアゾリル；低級アルキルで置換された、オキサジアゾリル；および、低級アルキルで置換された、チアゾリルである。

【0060】

R⁴、「置換基群B」、「置換基群D」および「置換基群E」の定義における、「ヘテロシクリル」とは、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至3個含む、4乃至10員複素環基を示し、例えば、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのような、前記「ヘテロアリール」の部分若しくは完全還元型の基を挙げることができる、好適には、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、アゼチジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、1,4-ジアゼパニルのような基である。

また、上記「ヘテロシクリル」には、他の環とスピロ型で結合した、7乃至13員環の「ヘテロシクリル」基や、架橋した7乃至11員環の「ヘテロシクリル」基を含み、この場合には、例えば、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル、2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル、3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル、1,4-ジアザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン-4-イル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル

10

20

30

40

50

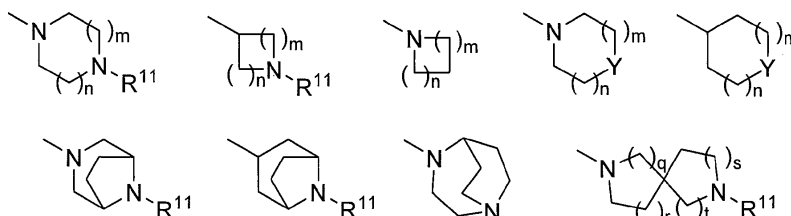
、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、または、2-アザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン-2-イルであり、更に好適には、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、または、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、である。

【0061】

なお、好適な「ヘテロシクリル」自体として、例えば、下記のような「ヘテロシクリル」を挙げることができる。

【0062】

【化5】



(式中、R¹¹が、Hまたは「置換基群D」であり、Yが、-O-基、または-S(O)_p-基であり、mおよびnが、同一又は異なって、1または2であり、pが、0、1または2であり、q、r、sおよびtが、同一又は異なって、0、1または2である。ただし、qおよびtは同時に0にはならない)。

【0063】

R⁴および「置換基群E」の定義における「置換基群D」で1乃至3個置換されたヘテロシクリルとは、「置換基群D」の基が、1乃至3個置換された、上記「ヘテロシクリル」を意味し、好適には、「置換基群D」で1乃至3個置換された、モルホリニル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、ピロリジニル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、ピペリジニル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、ピペラジニル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、アゼチジニル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、1,4-ジアゼパニル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、または、「置換基群D」で1乃至3個置換された、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、であり、更に好適には、「置換基群D」で1乃至3個置換された、ピロリジニル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、ピペリジニル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、ピペラジニル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、アゼチジニル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、1,4-ジアゼパニル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル；「置換基群D」で1乃至3個置換された、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、または、「置換基群D」で1乃至3個置換された、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、である。

【0064】

「置換基群B」および「置換基群D」の定義における、「置換基群A」で、1乃至3個置換されたヘテロシクリルとは、「置換基群A」で、1乃至3個置換された上記「ヘテロシクリル」を意味し、好適には、「置換基群A」で、1乃至3個置換された、モルホリニル；「置換基群A」で、1乃至3個置換された、チオモルホリニル；「置換基群A」で、1乃至3個置換された、ピロリジニル；「置換基群A」で、1乃至3個置換された、イミダゾリジニル；「置換基群A」で、1乃至3個置換された、ピラゾリ

10

20

30

40

50

ジニル；「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換された、ピペリジル；「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換された、ピペラジニル；「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換された、アゼチジニル；「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換された、テトラヒドロ-2H-ピラニル；「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換された、テトラヒドロフラニル；「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換された、オキセタニル、および、「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換された、1, 4-ジアゼパニル、であり、更に好適には、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された、ピロリジニル；低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された、ピペリジル；低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された、ピペラジニル；低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された、アゼチジニル；低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された、テトラヒドロ-2H-ピラニル；低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された、テトラヒドロフラニル；低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された、オキセタニル；および、低級アルキルで、1 乃至 3 個、置換された、1, 4-ジアゼパニルである。

【0065】

「置換基群 B」および「置換基群 E」の定義における「ハロ低級アルキル」とは、後記「ハロゲン」が、前記「低級アルキル基」に結合した基をいい、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-ブromoエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、または、2, 2-ジブromoエチルのような基を挙げることができ、好適には、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、または 2, 2-ジフルオロエチルであり、より好適には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、または 2, 2-ジフルオロエチルである。

【0066】

R³、「置換基群 A」、「置換基群 B」、「置換基群 D」および「置換基群 E」の「ハロゲン」とは、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり、好適には、弗素原子、塩素原子である。

【0067】

R⁴、「置換基群 B」および「置換基群 D」の定義における「C₃₋₆シクロアルキル」とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルのような縮環していてもよい 3 乃至 6 員飽和環状炭化水素基を挙げることができ、好適には、シクロプロピル、シクロペンチルである。

【0068】

「置換基群 B」および「置換基群 D」の定義における「アリール」とは、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナンスレニル、アントラセニルのような炭素数 5 乃至 14 個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、好適にはフェニル基である。

尚、上記「アリール」は、炭素数 3 乃至 10 個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、例えば、2-インダニルのような基を挙げることができる。

【0069】

「置換基群 B」および「置換基群 D」の定義における、「置換基群 A」で 1 乃至 3 個、置換されたアリール」とは、「置換基群 A」で 1 乃至 3 個、前記「アリール」が置換された基を示し、たとえば、「置換基群 A」で 1 乃至 3 個、置換されたフェニル；「置換基群 A」で 1 乃至 3 個、置換されたインデニル；「置換基群 A」で 1 乃至 3 個、置換されたナフチル；「置換基群 A」で 1 乃至 3 個、置換されたフェナンスレニル；「置換基群 A」で 1 乃至 3 個、置換されたアントラセニル；「置換基群 A」で 1 乃至 3 個、置換された、2-インダニルであり、好適には、「置換基群 A」で 1 乃至 3 個、置換されたフェニル；「置換基群 A」で 1 乃至 3 個、置換されたナフチル；であり、更に好適には、低級アルキル、ハロゲン、シアノ、あるいは、-N(R⁶)R⁷基で 1 乃至 3 個、置換されたフェニル；ニトロで 1 個、置換されたフェニルである。

【0070】

R 6、「置換基群 A」、および「置換基群 B」の定義における「低級アルコキシ」とは、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基をいい、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシのような炭素数 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を示し、好適には炭素数 1 乃至 4 個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、更に好適には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、または、tert-ブトキシである。

10

【0071】

「置換基群 B」の定義における「ハロ低級アルコキシ」とは、前記「ハロ低級アルキル基」が酸素原子に結合した基をいい、例えば、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2-ブromoエトキシ、2-クロロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2-ジクロロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシのような基を挙げることができ、好適には、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2-ブromoエトキシ、2-クロロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシである。

20

【0072】

「置換基群 B」の定義における、「置換基群 A」で、1 乃至 3 個、置換されたピリジルとは、「置換基群 A」が、1 乃至 3 個、置換された、「ピリジル」であり、たとえば、2-メチルピリジル、3-メチルピリジル、4-メチルピリジル、2-アミノピリジル、3-クロロピリジル、3-フルオロピリジルであり、好適には、3-クロロピリジルである。

【0073】

「置換基群 B」の定義における「C₃₋₆シクロアルキル低級アルコキシ」とは、上記「C₃₋₆シクロアルキル」が前記「低級アルコキシ」に結合した基を示し、たとえば、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、2-シクロプロピリエトキシ、2-シクロブチリエトキシ、2-シクロペンチリエトキシ、2-シクロヘキシルエトキシであり、好適には、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、2-シクロプロピリエトキシであり、更に好適には、シクロプロピルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、2-シクロプロピリエトキシである。

30

【0074】

本発明の置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体を分離したもの、あるいは混合物が含まれる。また、本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があり、これに基づく (R) 体、(S) 体の光学異性体が存在する。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。

40

【0075】

本発明化合物 (I) は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、好ましくは、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

【0076】

50

又、本発明の化合物（I）は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩、さらに、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も、また、結晶多形も、本発明に包含される。

【0077】

「そのエステル」とは、本発明の化合物（I）は、エステルにすることができるので、そのエステルをいい、そのようなエステルとしては、「水酸基のエステル」と「カルボキシ基のエステル」を挙げることができ、各々のエステル残基が「一般的保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」であるエステルをいう。

【0078】

「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、「水酸基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、のようなアルキルカルボニル基、スクシノイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、（E）-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイルのようなアリールカルボニル基、ハロゲノアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、ニトロ化アリールカルボニル基、2-（メトキシカルボニル）ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブプロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス（2-クロロエトキシ）メチルのようなハロゲノ低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル、1-（イソプロポキシ）エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げることができる、

【0079】

一方、「カルボキシ基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、前記「低級アルキル基」；トリフルオロメチルのような「ハロゲノ低級アルキル基」；ヒドロ

10

20

30

40

50

キシ「低級アルキル基」；ベンジル、フェネチルのような1乃至3個のアリール基で置換された「低級アルキル基」；低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、アルコシカルボニル基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」を挙げることができる。

【0080】

「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」とは、人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し、フリーの酸又はその塩を生成する保護基をいい、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定でき、

【0081】

「水酸基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、例えば、ピバロイルオキシメチルのような1-（「脂肪族アシル」オキシ）「低級アルキル基」；1-（「シクロアルキル」カルボニルオキシ）「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような1-（「芳香族アシル」オキシ）「低級アルキル基」等の1-（アシルオキシ）「低級アルキル基」：メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチルのような（アルコシカルボニルオキシ）アルキル基：「フタリジル基」：（5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、[5-（4-メチルフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル]メチル、[5-（4-メトキシフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル]メチル、[5-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル]メチル、[5-（4-クロロフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル]メチル、（2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、（5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、（5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、（5-イソプロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、（5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルのようなオキシジオキサレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」：前記「脂肪族アシル基」：前記「芳香族アシル基」であり、一方、「カルボキシ基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、具体的には、メトキシメチル、1-エトキシエチル、のような低級アルコキシ化低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール」オキシ「低級アルキル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス（2-クロロエトキシ）メチルのようなハロゲン化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」：メトキシカルボニルメチルのような「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」；1-アセトキシエチルのような「脂肪族アシル」オキシ「低級アルキル基」、シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチルのような「シクロアルキル」カルボニルオキシ「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような「芳香族アシル」オキシ「低級アルキル基」等のアシルオキシ「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、のような（アルコシカルボニルオキシ）アルキル基；（5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、[5-（4-メチルフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル]メチル、[5-（4-メトキシフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル]メチル、[5-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル]メチル、[5-（4-クロロフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル]メチル、（2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、（5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、（5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチル、（5-イソプロピル-2-オキソ-1, 3-ジオ

10

20

30

40

50

キソレン-4-イル)メチル、(5-ブチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルのようなオキソジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」;上記「アリール基」;上記「低級アルキル基」;およびカルボキシメチルのような「カルボキシアルキル基」を挙げることができる。

【0082】

「薬理上許容されるエステル」とは、上記「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」をエステル残基とするエステルをいう。

【発明の実施の形態】

【0083】

本発明の優れた、BMPシグナル伝達経路に特異的に拮抗する作用を有する誘導体は、以下に記載する方法によって製造することができる。

【0084】

(製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、特に記載がない限り、種々の公知の合成法を用いて製造することができる。その際、各工程において、必要に応じた官能基の保護及び脱保護を行うことにより、所望の化合物を得ることができる。官能基の保護及び脱保護は公知の方法、例えばグリーン(Greene)及びウツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第4版に記載された方法で行うことができる。

【0085】

各工程において使用できる有機塩基類としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等が挙げられる。

【0086】

各工程において使用できる無機塩基類としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム等が挙げられる。

【0087】

各工程において使用できるカルボン酸塩類としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム等が挙げられる。

【0088】

各工程において使用できるアルカリ金属水素化物類としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム等が挙げられる。

【0089】

各工程において使用できる金属アルコキシド類としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等が挙げられる。

各工程において使用できる金属アミド類としては、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。

【0090】

各工程において使用できる有機リチウム類としては、n-ブチルリチウム等が挙げられる。各工程において使用できる有機酸類としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等が挙げられる。

【0091】

各工程において使用できる無機酸類としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。

【0092】

各工程において使用できるルイス酸としては、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩

10

20

30

40

50

化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化スズ、四塩化チタン、チタニウムイソプロポキシド等が挙げられる。

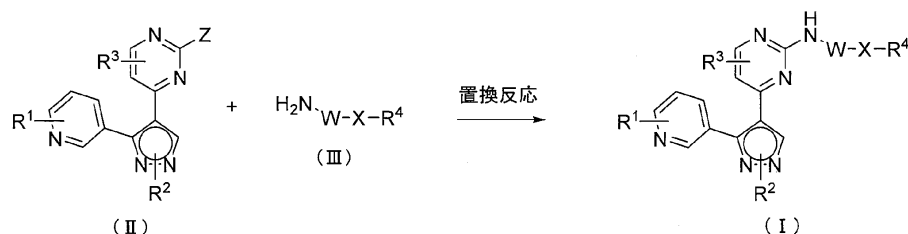
【0093】

以下に、本発明化合物の代表的な製造法について説明するが、本発明は、以下に限定されるものではない。

【0094】

【化6】

第1製法



式中、Zは脱離基を示し、R¹、R²、R³、R⁴、WおよびXは前記と同意義を示す。Zは、通常、求核残基として脱離する基であれば特に限定はないが、好適には、塩素、臭素、沃素のようなハロゲン原子；メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシのような低級アルコシカルボニルオキシ基；アセトキシ、プロピオニルオキシのようなアルキルカルボニルオキシ基；クロロアセチルオキシ、ジクロロアセチルオキシ、トリクロロアセチルオキシ、トリフルオロアセチルオキシのようなハロゲン化アルキルカルボニルオキシ基、メトキシアセチルオキシのような低級アルコシアルキルカルボニルオキシ基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルオキシのような不飽和アルキルカルボニルオキシ基等の脂肪族アシルオキシ基；ベンゾイルオキシのようなアリールカルボニルオキシ基、2-ブロモベンゾイルオキシ、4-クロロベンゾイルオキシのようなハロゲン化アリールカルボニルオキシ基、2,4,6-トリメチルベンゾイルオキシ、4-トルオイルオキシのような低級アルキル化アリールカルボニルオキシ基、4-アニソイルオキシのような低級アルコシ化アリールカルボニルオキシ基、4-ニトロベンゾイルオキシ、2-ニトロベンゾイルオキシのようなニトロ化アリールカルボニルオキシ基等の芳香族アシルオキシ基；トリクロロメチルオキシのようなトリハロゲノメチルオキシ基；メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシのような低級アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ペンタフルオロエタンスルホニルオキシのようなハロゲノ低級アルカンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基を挙げることができ、好適には、ハロゲン原子；低級アルカンスルホニルオキシ基；アリールスルホニルオキシ基である。

【0095】

この製法は、前記反応式に示すように、一般式(II)で表されるピリミジン誘導体と一般式(III)で表されるアミン誘導体とを反応させることにより、本発明化合物(I)を得る方法である。

この第1製法において用いることのできるピリミジン誘導体(II)は、そのピリミジン環2位に、脱離基を有しており、この位置でのアミン誘導体(III)との置換反応により、目的の化合物(I)を製造することができる。

【0096】

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、トルエン、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、1,2-ジメトキシエタン、エチレングリコール、トリフルオロエタノール、酢酸等の溶媒中、にて行われる。場合によっては、有機塩基類、無機塩基類、有機酸類、無機酸類、ルイス酸等を添加することにより反応を促進

することができる。また、場合によっては、マイクロ波反応装置を用いてマイクロ波を照射することにより反応を促進することができる。反応温度は反応誘導体の種類や反応条件により室温～200℃、好ましくは80℃～150℃から適宜選択される。反応時間は、使用される試薬、溶媒、反応温度等により変わるが、10分から3日を要する。

【0097】

また、本反応は、反応に不活性な溶媒、例えばTHF、1,4-ジオキサン、DMF、N-メチルピロリドン、トルエン、1,2-ジメトキシエタン、水等の溶媒中、バックワルド・ハートウィグ反応 (Buchwald-Hartwig reaction) に代表されるパラジウム触媒を用いるカップリング反応によっても行うことができる。使用されるパラジウム触媒としては、パラジウム (II) アセタート ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) ($\text{Pd}(\text{dba})_2$)、[1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) 等が挙げられる。場合によっては、無機塩基類やホスフィンリガンドを添加することにより反応を促進することができる。

使用されるホスフィンリガンドとしては、2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフチル (BINAP)、2-ジクロロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (XPhos)、2-ジクロロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (SPhos)、2-ジクロロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ) ビフェニル (DavePhos)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (JohnPhos)、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (XantPhos) 等が挙げられる。反応は室温から150℃で、好ましくは80℃から120℃で行うことができる。場合によっては、マイクロ波反応装置を用いてマイクロ波を照射することにより反応を促進することができる。反応時間は、使用される試薬、溶媒、反応温度等により変わるが、10分から3日を要する。

【0098】

また、本反応は、無機塩基類存在下、反応に不活性な溶媒、例えばTHF、1,4-ジオキサン、DMF、N-メチルピロリドン、トルエン等の溶媒中、ゴールドバーグ反応 (Goldberg reaction) に代表される銅触媒を用いるカップリング反応によっても行うことができる。使用される銅触媒としては、ヨウ化銅 (I)、酸化銅が挙げられる。場合によっては、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (DMEDA) 等のリガンドを添加することにより反応を促進することができる。反応は室温から200℃で、好ましくは80℃から150℃で行うことができる。反応時間は、使用される試薬、溶媒、反応温度等により変わるが、1時間から3日を要する。

【0099】

10

20

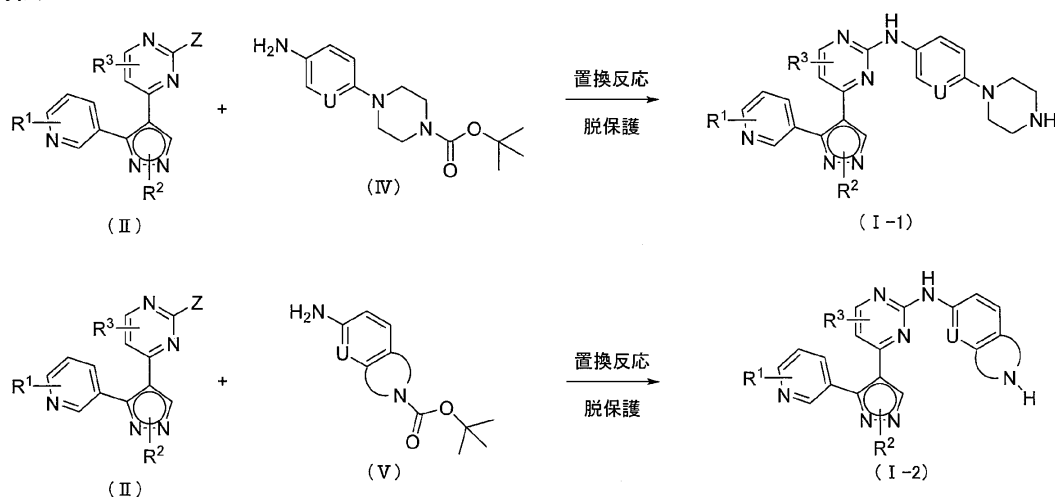
30

40

50

【化 7】

第 2 製法



ここで、UはCH又はNを、R¹、R²、R³およびZは前記と同意義を示す。

【0100】

この製法は、前記反応式に示すように、一般式(II)で表されるピリミジン誘導体と、一般式(IV)又は(V)で表されるアミン誘導体とを反応させることにより、本発明化合物(I-1)又は(I-2)を得る方法である。

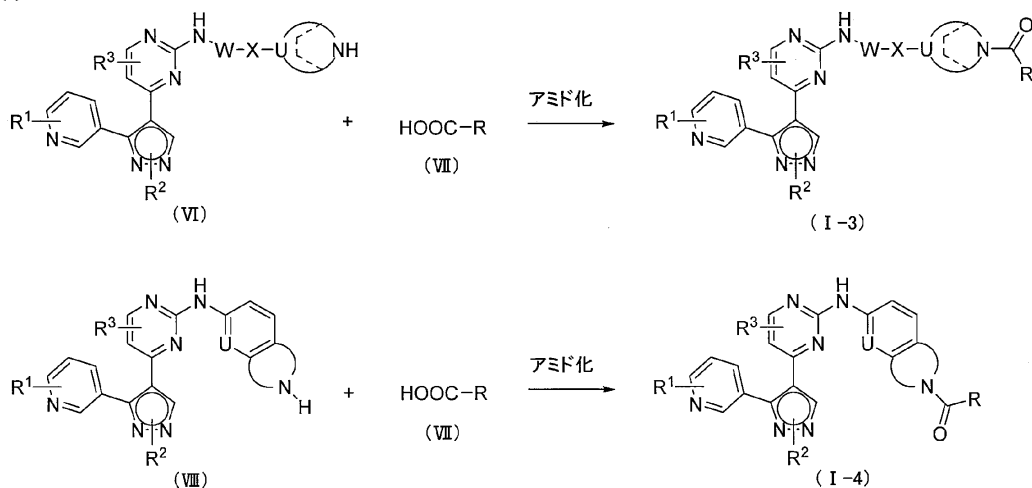
この第2製法において用いることのできるピリミジン誘導体(II)は、そのピリミジン環2位に脱離基を有しており、この位置でのアミン誘導体(IV)または(V)との置換反応と、それに次ぐ脱保護反応により、ワンポットで目的の化合物(I-1)又は(I-2)を製造することができる。

本反応は、エタノール、プロパノール等のアルコール類あるいはエチレングリコール等のグリコール類中にて行われる。場合によっては、有機塩基類、無機塩基類、有機酸類、無機酸類、ルイス酸等を添加することにより反応を促進することができる。反応は室温から200℃で、好ましくは80℃から150℃で行うことができる。場合によっては、マイクロ波反応装置を用いてマイクロ波を照射することにより反応を促進することができる。

【0101】

【化 8】

第 3 製法



ここで、U、R¹、R²、R³、WおよびXは前記と同意義を示し、Rは、本発明化合物

(I-3)においては、本発明のR⁴の定義において該当する基を示し、たとえば、R⁵基を示し、本発明化合物(I-4)においては、R⁴基自体を示す。

【0102】

この製法は、前記反応式に示すように、一般式(VI)又は(VII)で表されるアミン誘導体と、一般式(VII)で表されるカルボン酸誘導体とをアミド化反応に付すことにより、本発明化合物(I-3)又は(I-4)を得る方法である。

この第3製法において用いることのできるカルボン酸誘導体(VII)は、遊離カルボン酸又はその反応性誘導体であり、反応性誘導体としては、例えば、酸クロリド等の酸ハライド、N-ヒドロキシスクシンイミド等を用いて調製できる活性エステル、酸無水物等が挙げられる。これらの反応性誘導体は市販のものを用いるか、又は常法により製造することができる。

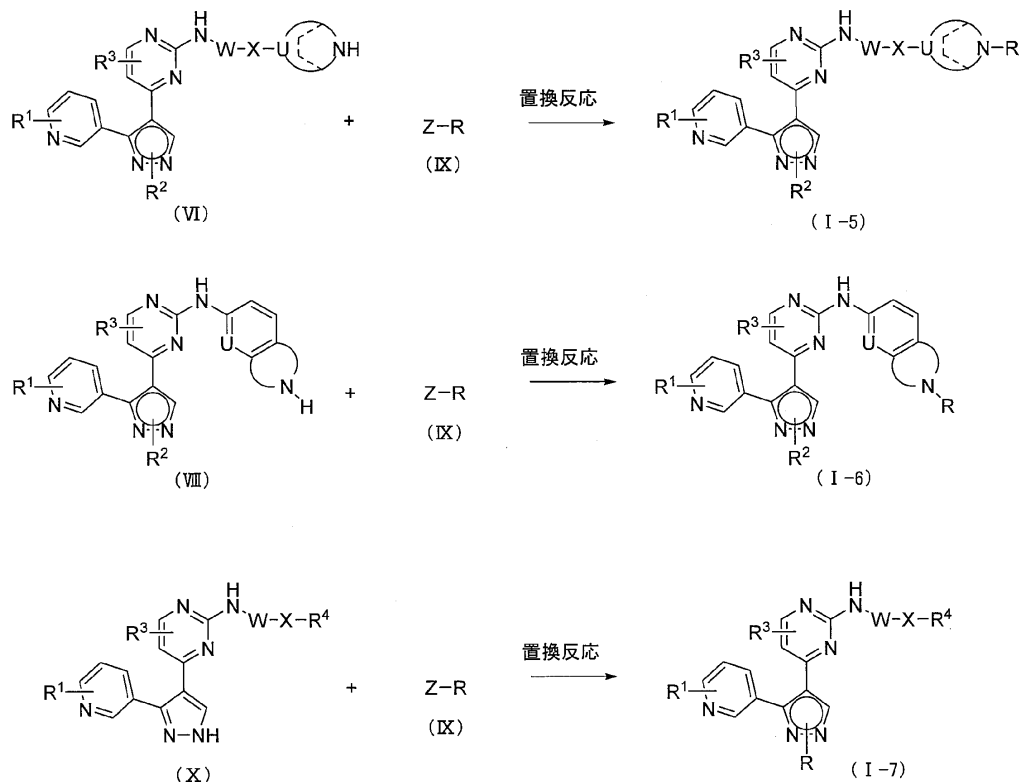
遊離カルボン酸を用いる場合には、反応の際に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド等の縮合剤、あるいは1,1'-カルボニルジイミダゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のカルボン酸活性化剤を用いることが好ましい。

本反応は、反応に不活性な溶媒、例えばTHF、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、DMF、酢酸エチル、ピリジン等の溶媒中にて行われる。反応温度は反応誘導体の種類により0℃~120℃、好ましくは室温~50℃から適宜選択される。反応性誘導体の種類によっては有機塩基類あるいは無機塩基類を添加することにより反応を促進することができる。反応時間は、使用される試薬、溶媒、反応温度等により変わるが、1時間から1日を要する。

【0103】

【化9】

第4製法



ここで、U、R¹、R²、R³、Z、WおよびXは前記と同意義を示し、上記上段および中段のRは、本発明のR⁴の定義において、該当する基、上記下段のRは、本発明のR²の定義において、該当する基を示す。

【0104】

この製法は、前記反応式に示すように、一般式(VI)又は(VII)で表されるアミン誘導体、あるいは一般式(X)で表されるピラゾール誘導体を、一般式(IX)で表さ

れる脱離基を有する化合物を用いて置換することにより、本発明化合物（I-5）、（I-6）又は（I-7）を得る方法である。

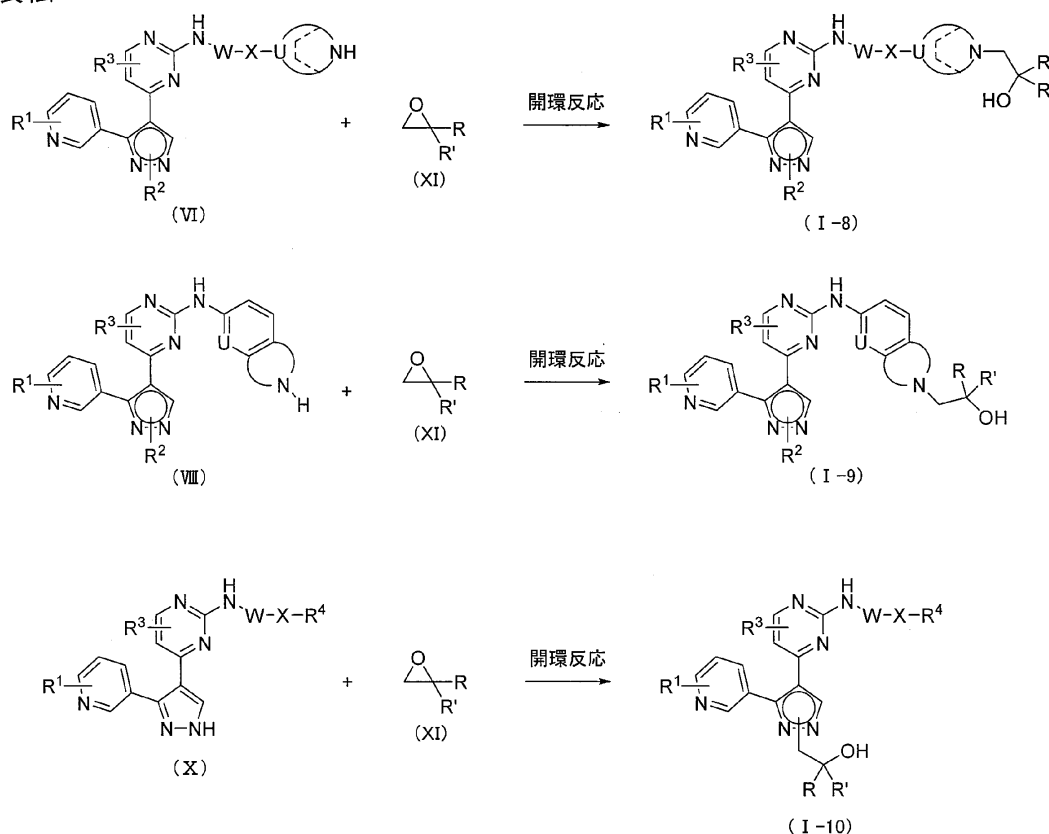
この第4製法において用いることのできる脱離基を有する化合物（IX）としては、例えば、アルキルブロミド等のアルキルハライド、対応するアルコール誘導体のスルホン酸エステル、対応するアルコール誘導体のカルボン酸エステル等が挙げられる。これらの化合物は市販のものを用いるか、又は常法により製造することができる。

本反応は、反応に不活性な溶媒、例えばTHF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、DMF、N-メチルピロリドン、アセトン、2-ブタノン、アセトニトリル等の溶媒中あるいは無溶媒にて行われる。反応温度は反応誘導体の種類により0℃～120℃、好ましくは室温～100℃から適宜選択される。反応化剤の種類によっては、有機塩基類あるいは無機塩基類を添加することにより反応を促進することができる。反応時間は、使用される試薬、溶媒、反応温度等により変わるが、1時間から3日を要する。

【0105】

【化10】

第5製法



ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 U 、 W および X は前記と同意義を示し、 R および R' は、本発明の R^2 および R^4 の定義において、相当する基、たとえば、低級アルキルを示す。

【0106】

この製法は、前記反応式に示すように、一般式（VI）又は（VII）で表されるアミン誘導体、あるいは一般式（X）で表されるピラゾール誘導体を、一般式（IX）で表されるエポキシ誘導体によりアルキル化して本発明化合物（I-8）、（I-9）又は（I-10）を得る方法である。

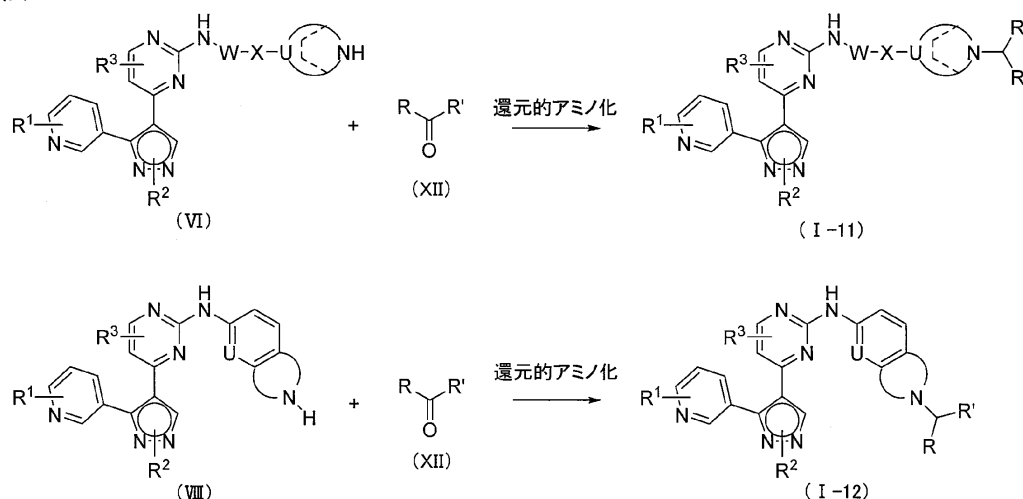
本反応は、反応に不活性な溶媒、例えばTHF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、DMF、アセトン、2-ブタノン、アセトニトリル、エタノール、イソプロパノール等の溶媒中あるいは無溶媒にて行われる。反応温度は反応誘導体の種類により0℃～120℃、好ましくは室温～80℃から適宜選択される。エポキシ誘導体の種類によっては有機塩基類、ルイス酸あるいは無機塩基類を添加することにより反

応を促進することができる。反応時間は、使用される試薬、溶媒、反応温度等により変わるが、1時間から3日を要する。

【0107】

【化11】

第6製法



10

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 U 、 W および X は前記と同意義を示し、 R および R' は、本発明の R^4 の定義において、相当する基、たとえば、低級アルキルおよび水素原子（ R および R' は、同時に水素原子ではない。）を示す。

20

【0108】

この製法は、前記反応式に示すように、一般式(VI)又は(VIII)で表されるアミン誘導体と一般式(XII)で表されるカルボニル誘導体とを、還元的アミノ化反応に付すことにより、本発明化合物(I-11)又は(I-12)を得る方法である。

この第6製法において用いることのできるカルボニル誘導体(XII)は、アルデヒド体又はケトン体であり、市販のものを用いるか、又は常法により製造することができる。

本還元的アミノ化反応は、反応に不活性な溶媒、例えばTHF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、トルエン等の溶媒中にて、アミン誘導体とカルボニル誘導体を反応させ、生成する Schiff 塩基を還元することにより行われる。

30

Schiff 塩基の生成は、ルイス酸、有機酸類あるいは無機酸類の存在下、若しくはモレキュラーシーブス等の脱水剤又はジーンスターク(Dean-Stark)トラップを用いて生成する水を除去して行うのが有利である。反応温度は適宜設定されるが、室温から還流下が好ましい。反応時間は、使用される試薬、溶媒、反応温度等により変わるが、1時間から1日を要する。

Schiff 塩基の還元は、ナトリウムシアノボロヒドリド、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、ナトリウムボロヒドリド等の金属水素化錯体、ピコリンボラン等のボラン錯体、あるいはギ酸等の還元剤を加えて、 -20°C から加熱還流下で行うことができる。また、THF、メタノール、エタノール等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒を用いて、室温から 50°C で水素添加することにより行うことができる。反応時間は、使用される試薬、溶媒、反応温度等により変わるが、1時間から1日を要する。

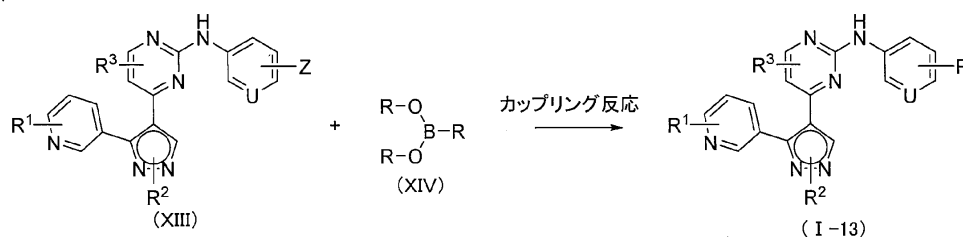
40

【0109】

50

【化 1 2】

第 7 製法



ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 U および Z は前記と同意義を示し、 R は、本発明の－ X － R^4 の定義において、相当する基を示す。

この製法は、前記反応式に示すように、一般式（X I I I）で表される誘導体と一般式（X I V）で表されるボロン酸誘導体とを反応させることにより、本発明化合物（I－13）を得る方法である。

この第7製法において、用いることのできるボロン酸誘導体（X I V）としては、遊離ボロン酸、あるいはピナコールエステル等のボロン酸エステルが挙げられる。これらのボロン酸誘導体は市販のものを用いるか、又は常法により製造することができる。

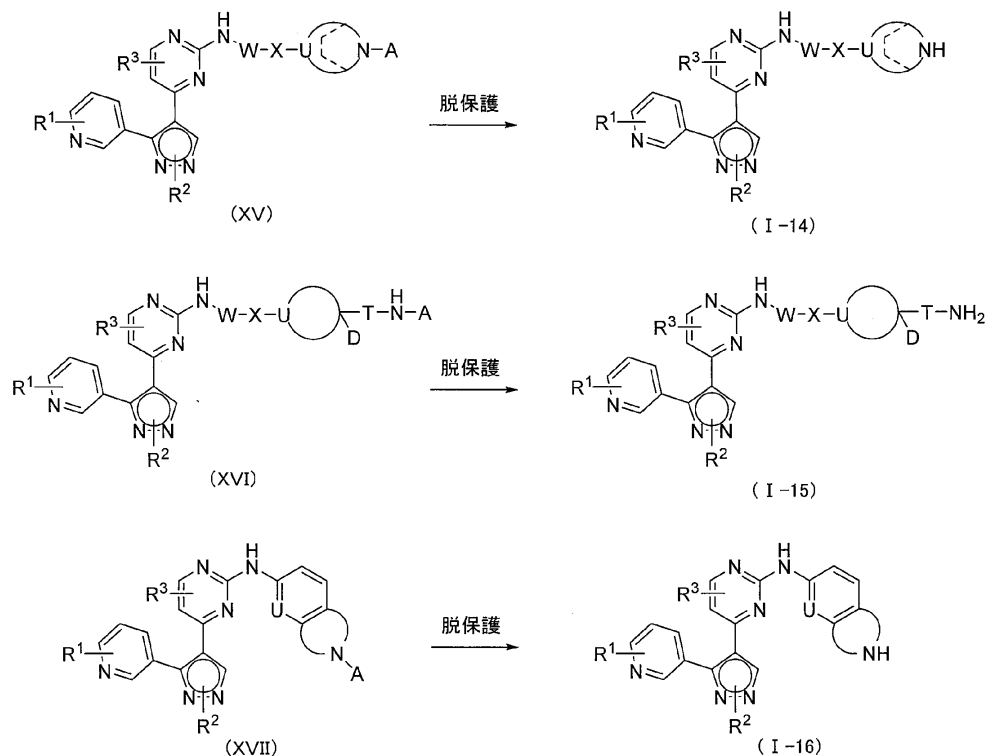
本反応は、金属触媒の存在下、反応に不活性な溶媒、例えばTHF、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン、DMF、トルエン、水等の溶媒中にて行われる。反応は室温から150℃で、好ましくは80℃から120℃で行うことができる。場合によっては、マイクロ波反応装置を用いてマイクロ波を照射することにより反応を促進することができる。反応時間は、使用される試薬、溶媒、反応温度等により変わるが、10分から3日を要する。

本反応で使用される金属触媒としては、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(dba)_2$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 等のパラジウム触媒；テトラキストリフェニルホスフィン）ニッケル（0）等のニッケル触媒；酸化銅、ヨウ化銅（I）等の銅触媒等が挙げられる。場合によっては、無機塩基類、カルボン酸塩類、ホスフィンリガンドを添加することにより反応を促進することができる。使用されるホスフィンリガンドとしては、トリシクロヘキシルホスフィン、トリブチルホスフィン、XPhos、SPhos、DavePhos、JohnPhos、XantPhos等が挙げられる。

【0110】

【化 1 3】

第 8 製法



ここで、R¹、R²、R³、U、WおよびXは前記と同意義を示し、Tは、単結合又は低級アルキレンを、DはH又は低級アルキルを、Aは保護基を示す。

【0111】

この製法は、前記反応式に示すように、一般式(XV)、(XVI)又は(XVII)で表される誘導体を脱保護させることにより、本発明化合物(I-14)、(I-15)又は(I-16)を得る方法である。

誘導体(XV)、(XVI)又は(XVII)が有する保護基としては、通常、アミノ基を保護できる基であれば限定はないが、好適には、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のウレタン型保護基；アセチル基、ベンゾイル基等のアミド型保護基；ベンジル基等のアルキル型保護基が挙げられる。

本反応は、公知の方法、例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版に記載された方法で行うことができる。

【0112】

10

20

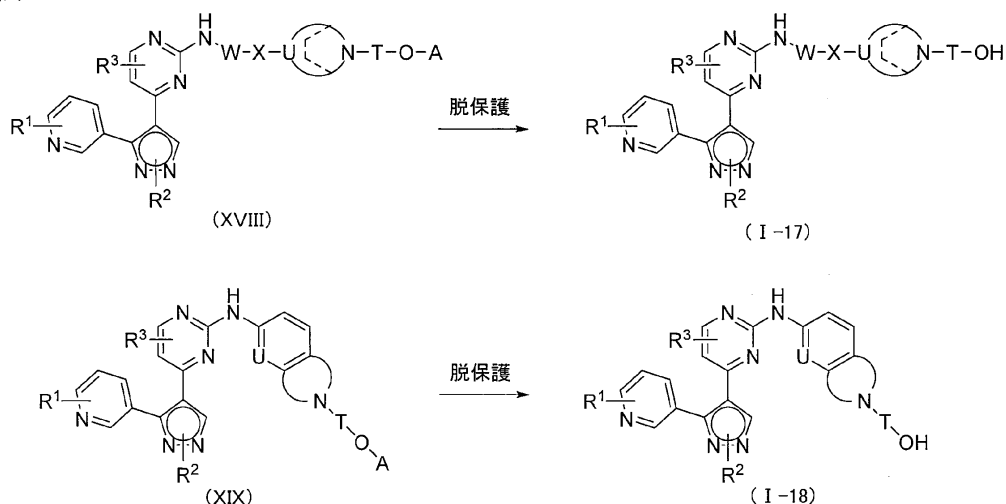
30

40

50

【化 1 4】

第 9 製法



ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 U 、 W および X は前記と同意義を示し、 T は炭素数2以上の低級アルキレン、 $-C(O)-$ 低級アルキレン-を示す。

【0113】

この製法は、前記反応式に示すように、一般式(XVII)又は(XIX)で表される誘導体を脱保護させることにより、本発明化合物(I-17)又は(I-18)を得る方法である。

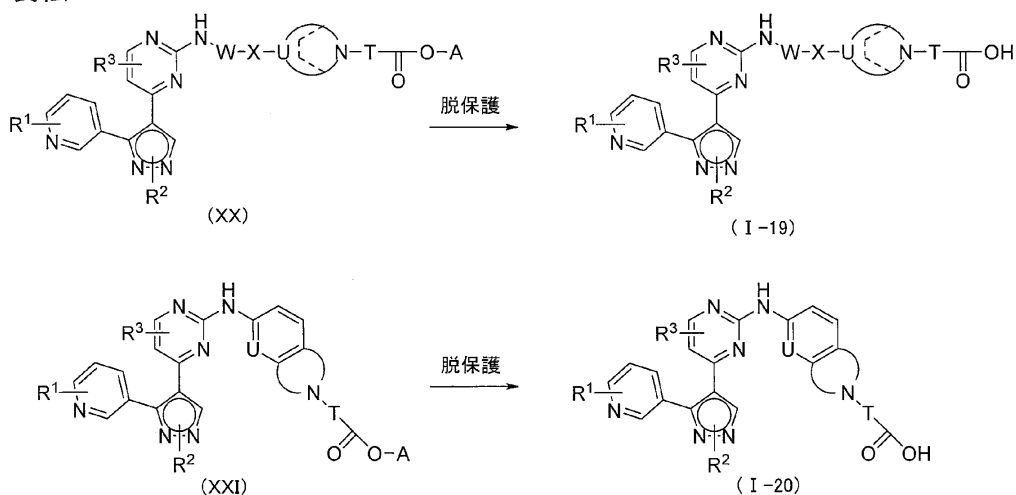
誘導体(XVII)又は(XIX)が有する保護基としては、通常、水酸基の保護基として使用できるものであれば特に限定はないが、好適には、アセチル基、ベンゾイル基等のエステル型保護基；ベンジル基等のエーテル型保護基；tert-ブチルジメチルシリル基等のシリルエーテル型保護基が挙げられる。

本反応は、公知の方法、例えばグリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版に記載された方法で行うことができる。

【0114】

【化 1 5】

第 10 製法



ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 U 、 W および X は前記と同意義を示し、 T は、低級アルキレンを示す。

【0115】

この製法は、前記反応式に示すように、一般式(XX)又は(XXI)で表される誘導体のカルボキシ基を脱保護させることにより、本発明化合物(I-19)又は(I-20)

を得る方法である。

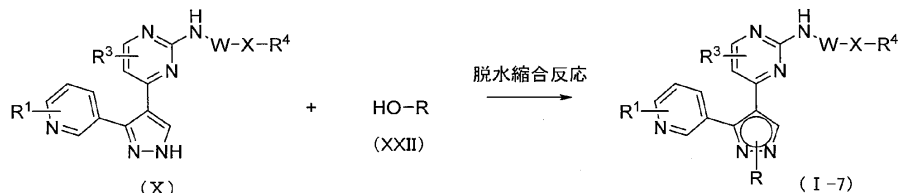
誘導体 (X X) 又は (X X I) が有する保護基としては、通常、カルボキシ基の保護基として使用できるものであれば、特に限定はないが、好適には、メチル基、*tert*-ブチル基等のエステル型保護基が挙げられる。

本反応は、公知の方法、例えばグリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第 4 版に記載された方法で行うことができる。

【0116】

【化 16】

第 11 製法



ここで、R1、R3、R4、WおよびXは前記と同意義を示し、Rは本発明のR2の定義において、該当する基を示す。

【0117】

この製法は、前記反応式に示すように、一般式 (X) で表されるピラゾール誘導体と、一般式 (X X I I) で表されるアルコール誘導体との脱水縮合反応により、本発明化合物 (I-7) を得る方法である。

この第 11 製法において用いることのできるアルコール誘導体 (X X I I) は、市販のものを用いるか、又は常法により製造することができる。

本反応は、反応に不活性な溶媒、例えば THF、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル等の溶媒中、光延反応に代表されるアゾジカルボン酸誘導体とホスフィン誘導体を用いる脱水縮合反応によって行うことができる。使用されるアゾジカルボン酸誘導体としては、ジエチル アゾジカルボキシラート、ジイソプロピル アゾジカルボキシラート、ジ-*tert*-ブチル アゾジカルボキシラート、ジメチル アゾジカルボキシラート、1,1'-アゾビス (N,N-ジメチルホルムアミド)、1,1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン等が、使用されるホスフィン誘導体としては、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィン等が挙げられる。反応は 0℃ から 120℃、好ましくは室温から 100℃ で行われる。反応時間は、使用される試薬、溶媒、反応温度等により変わるが、1 時間から 3 日を要する。

また、本反応は、反応に不活性な溶媒、例えば THF、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル等の溶媒中、角田試薬に代表されるホスホラン誘導体を用いても行うことができる。使用されるホスホラン誘導体としては、シアノメチレントリブチルホスホラン、シアノメチレントリメチルホスホラン等が挙げられる。反応は 0℃ ~ 150℃、好ましくは室温 ~ 120℃ で行われる。反応時間は、使用される試薬、溶媒、反応温度等により変わるが、1 時間から 7 日間を要する。

【0118】

本発明の新規な誘導体は、優れた、BMP シグナル伝達経路に特異的に拮抗する作用を有し、且つ、毒性もないので、BMP シグナリングに関連する疾患または病態の予防剤及び治療剤として有用である。

【0119】

本発明の化合物 (I) の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を挙げることができ、これらの製剤は、賦形剤 (例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴ

ム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤：及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

10

20

【0120】

その使用量は症状、年齢、投与方法等により異なるが、例えば、経口投与の場合には、1回当たり、下限として0.01mg/kg体重（好ましくは、0.1mg/kg体重）、上限として、30mg/kg体重（好ましくは、20mg/kg体重）を、静脈内投与の場合には、1回当たり、下限として0.001mg/kg体重（好ましくは、0.01mg/kg体重）、上限として、10mg/kg体重（好ましくは、3mg/kg体重）を1日当たり1乃至数回症状に応じて投与することが望ましい。

【0121】

以下に、実施例及び製造例及び試験例をあげて本発明を更に具体的に説明する。

（実施例）

【0122】

本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物の製造法を製造例として説明する。

【0123】

以下の実施例においては下記略号を使用する場合がある。

THF：テトラヒドロフラン

DMF：N，N－ジメチルホルムアミド

Pd/C：パラジウム炭素

^1H NMR：プロトン核磁気共鳴

DMSO- d_6 ：重ジメチルスルホキシド

LC/MS：液体クロマトグラフ質量分析計

MS：エレクトロスプレーイオン化法を用いた質量分析

$[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 、 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ ：分子イオンピーク

M：モル濃度

N：規定

【0124】

製造例1

ニコチン酸メチル（16.0 g）、2-クロロ-4-メチルピリミジン（15.0 g）及びTHF（179

30

40

50

mL) の混合物に、窒素雰囲気下、内温を - 30℃程度に保ちながら1.3 M リチウムヘキサジシラジド - THF溶液 (179 mL) を滴下し、- 30℃で30分間、次いで室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル) で精製した後、メチル tert-ブチルエーテルから固化して2-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1-(ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (19.2 g) を橙色固体として得た。

【0125】

製造例 2

2-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1-(ピリジン-3-イル)エタン-1-オン (製造例 1、54.5 g)、DMF ジメチルアセタール (33.4 g)、トルエン (1.4 L) 及び酢酸 (16.8 g) の混合物を110℃で1時間撹拌し、DMF ジメチルアセタール (6.7 g) を加えた後、110℃で50分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣にエタノール (440 mL) を加え、氷冷下で酢酸 (16.8 g) 及びヒドラジン-水和物 (11.7 g) を順次加えた後、氷冷下で40分間撹拌した。反応混合物に氷水を加え、室温で1時間撹拌した後、析出した固体をろ取り、水で洗浄後、減圧乾燥した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄して2-クロロ-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (44.5 g) を黄褐色固体として得た。

【0126】

製造例 3

2-クロロ-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 2、5.0 g)、DMF (50 mL)、ヨードエタン (1.72 mL)、炭酸カリウム (5.36 g) の混合物を60℃で3.5時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製して2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (2.17 g) を淡黄色粉末として得た。

【0127】

製造例 1 5

4-(3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン (合成文献1、2.00 g)、ブromoエタン (2.48 g)、炭酸カリウム (0.75 g) 及びDMF (20 mL) の混合物を50℃で5時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (600 mL) 及び飽和食塩水 (300 mL) を加えて分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、組成比が1:2の4-(1-エチル-5-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン及び4-(1-エチル-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジンの混合物 (2.21 g) を黄色油状物として得た。

【0128】

製造例 1 7

2-クロロ-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 2、1.0 g)、2,2-ジメチルオキシラン (3.5 mL) 及びDMF (3.5 mL) の混合物を50℃で終夜撹拌した。反応混合物を窒素気流下で乾燥し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール) で精製して1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール (497 mg) を淡褐色泡状物として得た。

【0129】

製造例 1 8

2-クロロ-5-ニトロピリジン (158 mg)、tert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (JW Pharmaceutical製、212 mg)、炭酸カリウム (166 mg) 及び1,4-ジオキサン (5 mL) の混合物を120℃で撹拌した。LC/MSにて原料の消失を確認した後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、ジクロロメタンで抽出

10

20

30

40

50

した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-酢酸エチル）で精製してtert-ブチル 3-(5-ニトロピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート（280 mg）を黄色粉末として得た。

【0130】

製造例 19

濃硫酸（3.2 mL）に1-ベンジル-4-イソプロピル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（合成文献2、1.52 g）とアセトニトリル（0.74 mL）の混合物を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に氷水と炭酸ナトリウムを順次加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール）で精製してN-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)アセトアミド（808 mg）を淡黄色固体として得た。

【0131】

製造例 20

N-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)アセトアミド（製造例19、806 mg）、5% Pd/C（160 mg）及びエタノール（10 mL）の混合物を、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にエタノール（10 mL）、酢酸（0.5 mL）及び5% Pd/C（160 mg）を順次加え、水素雰囲気下、室温で4日間撹拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール）で精製してN-(2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)アセトアミド（233 mg）を無色固体として得た。

【0132】

製造例 21

4-フルオロニトロベンゼン（0.2 mL）、N-(4-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド（合成文献3、295 mg）、炭酸カリウム（313 mg）及びN-メチルピロリドン（3 mL）の混合物を80℃で終夜撹拌した。反応混合物を放冷後、水を加え、生成した固体をろ取した後、水で洗浄した。得られた固体をクロロホルムに溶解し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた黄色粉末をヘキサンで洗浄してN-(4-メチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド（393 mg）を黄色粉末として得た。

【0133】

製造例 22

N-(1-ベンジル-4-エチルピペリジン-4-イル)アセトアミド（合成文献4、1.392 g）、5% Pd/C（280 mg）、エタノール（14 mL）の混合物を、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣にエタノール（14 mL）、酢酸（0.7 mL）及び5% Pd/C（280 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をジイソプロピルエーテル中で固化させてN-(4-エチルピペリジン-4-イル)アセトアミド（1.018 g）を無色粉末として得た。

N-(4-エチルピペリジン-4-イル)アセトアミド（549 mg）、4-フルオロニトロベンゼン（0.2 mL）、炭酸カリウム（573 mg）及びN-メチルピロリドン（6 mL）の混合物を80℃で終夜撹拌した。反応混合物を放冷後、水を加え、生成した固体をろ取した後、水で洗浄した。得られた固体をクロロホルムに溶解し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた黄色粉末をヘキサンで洗浄してN-(4-エチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド（342 mg）を黄色粉末として得た。

【0134】

製造例 24

tert-ブチル 4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート（JW Pharmaceutical製

10

20

30

40

50

、500 mg)、パラホルムアルデヒド(560 mg)、ナトリウムトリアセトキシボロヒド
リド(1.95 g)、1,2-ジクロロエタン(10 mL)及び酢酸(0.5 mL)の混合物を70℃で
4時間撹拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を炭酸カリウム水溶液で洗浄
し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣にトリフルオロ酢酸(3.5 mL)を加え、混合物
を室温で30分間撹拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣に炭酸カリウム(2.21 g)、4
-フルオロニトロベンゼン(621 mg)及びDMF(20 mL)を加え、100℃で14時間撹拌
した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン-酢酸エチル)で精製してN,N,4
-トリメチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-アミン(263 mg)を黄色固体として得
た。

10

【0135】

製造例25

4-ニトロベンゼンスルホンクロリド(310 mg)、ジクロロメタン(10 mL)、ジイソ
ブチルエチルアミン(576 mg)及びtert-ブチル 4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボ
キシラート(東京化成工業製、360 mg)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を
減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロ
メタン-酢酸エチル)で精製してtert-ブチル 4-((N-メチル-4-ニトロフェニル)スルホンア
ミド)ピペリジン-1-カルボキシラート(531 mg)を無色粉末として得た。

【0136】

製造例26

2,2-ジフルオロエタノール(2 mL)と60%水素化ナトリウム(76 mg)の混合物を室温
で1時間撹拌した後、1-(2-ブロモエチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(合成文献5
、200 mg)を加え、室温で3日間撹拌した。反応混合物に氷水を加えた後、クロロホルム
で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム)で精製して1-(2-(2,2-ジフル
オロエトキシ)エチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(202 mg)を淡褐色油状物とし
て得た。

20

【0137】

製造例28

4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン(合成文献6、200 mg)および2,2-ジメ
チルオキシラン(3.6 mL)の混合物を、65℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し
、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル
)で精製して2-メチル-1-(4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ
ン-2-オール(160 mg)を黄色固体として得た。

30

【0138】

製造例29

4-ニトロ-1H-ピラゾール(1.5 g)、tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシ
ラート(東京化成工業製、2.3 g)、トリフェニルホスフィン(4.35 g)及びTHF(50
mL)の混合物に1.9N ジイソプロピル アゾジカルボキシラート-トルエン溶液(8.7 mL
)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に塩化マグネシウム(3.15 g)を加えた後、
60℃で2時間撹拌し、放冷後、ろ過した。ろ液を濃縮して得られた残渣を水と酢酸エチル
に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し
た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチ
ル)で精製してtert-ブチル 3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキ
シラート(5.6 g)を固体として得た。

40

tert-ブチル 3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート(4.0 g
)とメタノール(80 mL)の混合物に4N 塩酸-ジオキサン溶液(38 mL)を加え、室温
で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して1-(アゼ
チジン-3-イル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール塩酸塩(1.62 g)を無色固体として得た。

1-(アゼチジン-3-イル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール塩酸塩(200 mg)、2,2-ジメチルオキ

50

シラン (2.6 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (569 mg) 及びメタノール (0.5 mL) の混合物を70℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製して2-メチル-1-(3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-オール (310 mg) を淡黄色油状物として得た。

【0139】

製造例 30

1,2-フェニレンビス(エタン-2,1-ジイル)ジメタンスルホナート(合成文献7、0.525 g)、シクロプロピルアミン (0.57 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にジクロロメタンを加えた後、水で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製して3-シクロプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (0.16 g) を得た。

【0140】

製造例 31

3-シクロプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (製造例30、160 mg)、トリフルオロ酢酸 (0.52 mL) 及び酢酸 (0.040 mL) の混合物に、氷冷下、内温を10℃以下に保持しながら硫酸 (0.018 mL) 及び60% 硝酸 (0.039 mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した後、氷水を加え、4N 水酸化ナトリウム水溶液を滴下してpH9に調整した。生成物をジエチルエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して3-シクロプロピル-7-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (149 mg) を得た。

【0141】

製造例 32

5-ニトロイソインドリン (合成文献8、100 mg)、3-オキセタノン (44 mg)、酢酸 (0.2 mL) 及び1,2-ジクロロエタン (1.8 mL) 混合物に、80℃で2-ピコリンボラン (78 mg) をゆっくりと加えた後、反応混合物を80℃で10分間撹拌した。生成物をジクロロメタンに抽出し、有機層を水洗浄した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製して5-ニトロ-2-(オキセタン-3-イル)イソインドリン (26 mg) を得た。

【0142】

製造例 33

5-ニトロイソインドリンの代わりに4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (合成文献37) を用い、製造例32と同様にして4-(4-ニトロフェニル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジンを得た。

【0143】

製造例 34

N-(4-メチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド (製造例21、389 mg)、5% Pd/C (100 mg)、エタノール (8 mL) 及びTHF (4 mL) の混合物を、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮してN-(1-(4-アミノフェニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド (379 mg) を紫色油状物として得た。

【0144】

製造例 47

tert-ブチル 3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (東京化成工業製、2.25 g)、30% メチルアミン水溶液 (2.5 mL)、10% Pd/C (400 mg) 及びメタノール (30 mL) の混合物を、水素雰囲気下、55℃で17時間撹拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮してtert-ブチル 3-(メチルアミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (2.38 g) を無色油状物として得た。

tert-ブチル 3-(メチルアミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (42

10

20

30

40

50

2 mg)、4-ニトロベンゾイルクロリド (372 mg)、トリエチルアミン (1.0 g) 及びジクロロメタン (20 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製した後、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣にアセトン (0.7 mL)、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (440 mg) 及び1,2-ジクロロエタン (10 mL) を加え、70°Cで1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣にメタノール (20 mL) 及び10% Pd/C (100 mg) を加えた後、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮して4-アミノ-N-(8-イソプロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-N-メチルベンズアミド (133 mg) を無色固体として得た。

10

【0145】

製造例 48

2-クロロ-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 2、200 mg)、テトラヒドロフラン-3-オール (0.074 mL)、トルエン (4 mL) の混合物に、窒素雰囲気下、シアノメチレントリブチルホスホラン (0.407 mL) を加え、室温で3日間、次いで80°Cで5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム-メタノール) で精製して2-クロロ-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (164 mg) を褐色油状物として得た。

20

【0146】

製造例 49

2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 3、571 mg)、tert-ブチル (1-(4-(アミノフェニル)ピペリジン-4-イル)カルバマート (合成文献9、947 mg) 及びメタノール (1.5 mL) の混合物を、窒素気流下、100°Cで2時間攪拌した。固化した反応混合物をジクロロメタンに懸濁後、アミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン - 酢酸エチル) で精製してtert-ブチル (1-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-4-イル)カルバマート (595 mg) を黄色固体として得た。

30

【0147】

製造例 50

tert-ブチル 3-(4-ニトロフェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (合成文献10、310 mg)、5% Pd/C (62 mg) 及びメタノールの混合物を、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してtert-ブチル 3-(4-アミノフェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (260 mg) を淡赤白色固体として得た。

tert-ブチル 3-(4-アミノフェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (150 mg)、2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 3、86 mg) 及びメタノール (1.5 mL) の混合物を、窒素気流下、100°Cで1時間攪拌した。固化した反応混合物を製造例 49と同様に精製してtert-ブチル 3-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (102 mg) を黄色固体として得た。

40

【0148】

製造例 51

tert-ブチル (1-(4-(アミノフェニル)ピペリジン-4-イル)カルバマートの代わりにtert-ブチル 3-(4-アミノフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシラート (合成文献11) を用い、製

50

造例 49 と同様にして tert-ブチル 3-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシラートを黄褐色固体として得た。

【0149】

製造例 53

tert-ブチル (1-(4-(アミノフェニル)ピペリジン-4-イル)カルバマートの代わりに tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート (合成文献12) を用い、製造例 49 と同様にして tert-ブチル 4-(4-((4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。

【0150】

製造例 54

tert-ブチル (1-(4-(アミノフェニル)ピペリジン-4-イル)カルバマートの代わりに tert-ブチル 6-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート (合成文献13) を用い、製造例 49 と同様にして tert-ブチル 6-((4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラートを得た。

【0151】

製造例 57

tert-ブチル (1-(4-(アミノフェニル)ピペリジン-4-イル)カルバマートの代わりに tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (合成文献14) を用い、製造例 49 と同様にして tert-ブチル 4-(4-((4-(1-(ピリジン-2-イルメチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

【0152】

製造例 58

2-クロロ-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 2、1.0 g)、1,4-ジオキサン (10 mL) 及び tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (合成文献14、1.13 g) の混合物を、マイクロ波照射下、150℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール) で精製して tert-ブチル 4-(4-((4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (772 mg) を淡褐色泡状物として得た。

【0153】

製造例 60

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート (合成文献15) を用い、製造例 58 と同様にして tert-ブチル 4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを得た。

【0154】

製造例 65

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに ベンジル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (合成文献16) を用い、製造例 58 と同様にして ベンジル 4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

【0155】

製造例 67

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに tert-ブチル 3-(4-アミノフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (合成文献17) を用い、製造例 58 と同様にして tert-ブチル 3-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イ

10

20

30

40

50

ル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートを得た。

【0156】

製造例 68

2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例3、100 mg) とエタノール (4 mL) の混合物にtert-ブチル 4-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (Ark Pharm, Inc製、98 mg) を加えた。混合物をマイクロ波照射下、150℃で3時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製して4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (78 mg) を淡黄色固体として得た。

10

【0157】

製造例 69

8-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン (合成文献18、162 mg)、30% ジ-tert-ブチル ジカルボナート-THF溶液 (1.4 mL)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (13.2 mg) 及びトリエチルアミン (0.116 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製し、tert-ブチル 8-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシラート (233 mg) を得た。

このものにエタノール及び10% Pd/C (150 mg) を順次加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮してtert-ブチル 8-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシラート (193 mg) を淡黄色非晶性固体として得た。

20

tert-ブチル 8-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシラート (93 mg)、2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例3、100 mg) 及びエタノール (2 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で2時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣にジクロロメタンを加え、1N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製してN-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-8-アミン (18.4 mg) を得た。

30

【0158】

製造例 71

tert-ブチル 4-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 4-(3-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート (Ark Pharm, Inc製) を用い、製造例68と同様にして4-(1-エチル-3-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0159】

製造例 72

2-クロロ-4-(1-エチル-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (合成文献1、1.65 g) 及びtert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (合成文献14、3.61 g) の混合物を80℃で1時間、次いで100℃で終夜攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製してtert-ブチル 4-(4-((4-(1-エチル-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (2.305 g) を褐色粉末として得た。

40

【0160】

製造例 73

tert-ブチル 4-(4-((4-(1-エチル-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (製造例72、253 mg)、(5-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸 (70 mg)、リン酸カリウム (191 mg)、1,2-ジメトキシエ

50

タン (12 mL) 及び水 (2.5 mL) の混合物を窒素で10分間バブリングした後、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド (32 mg) を加え、83℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製してtert-ブチル 4-(4-((4-(1-エチル-3-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (225 mg) を淡黄色粉末として得た。

【0161】

製造例 7 4

2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 3、200 mg)、28% アンモニア水 (2 mL) 及び7N アンモニア-メタノール溶液 (2 mL) の混合物を、密閉容器中、50℃で終夜、次いで80℃で24時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製して4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (65 mg) を得た。

【0162】

製造例 7 5

tert-ブチル 4-(4-((4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (製造例 5 8、209 mg)、4-フルオロベンジルブロミド (95 mg)、炭酸カリウム (207 mg) 及びDMF (8 mL) の混合物を70℃で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製してtert-ブチル 4-(4-((4-(1-(4-フルオロベンジル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (145 mg) を黄色固体として得た。

【0163】

製造例 7 9

ベンジル 4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (製造例 6 5) 及び(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート (Ark Pharm, Inc製) を用い、製造例 7 5と同様にしてベンジル 4-(4-((4-(1-(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

【0164】

製造例 8 0

2-クロロ-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 2、618 mg)、3-(プロモメチル)ピリジン 臭化水素酸塩 (600 mg)、炭酸カリウム (1.0 g) 及びDMF (7 mL) の混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタン-メタノール (9:1) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製して黒褐色油状物 (240 mg) を得た。このものにtert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (合成文献14、382 mg) 及びメタノール (2 mL) を加え、窒素気流下、110℃で2時間攪拌した。固化した反応混合物をジクロロメタンに懸濁後、アミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製してtert-ブチル 4-(4-((4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (199 mg) を黒褐色油状物として得た。

【0165】

製造例 8 1

tert-ブチル 6-((4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミ

10

20

30

40

50

ノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート (製造例 5 4、300 mg)、2,2-ジメチルオキシラン (0.19 mL) 及びDMF (1 mL) の混合物を70℃で20時間攪拌した後、反応液に2,2-ジメチルオキシラン (0.2 mL) を加え、70℃で20時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製してtert-ブチル4-((4-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート(155 mg) を得た。

【0166】

製造例 8 2

tert-ブチル 4-(4-((4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート (製造例 5 3、0.20 g)、2,2-ジメチルオキシラン (0.36 mL) の混合物を70℃で終夜攪拌した後、反応液に2,2-ジメチルオキシラン (0.36 mL) を加え、70℃で攪拌した。LC/MSにて原料の消失を確認した後、反応混合物にジクロロメタンを加え、水洗し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製してtert-ブチル4-(4-((4-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート (52 mg) を得た。

このものにジクロロメタン (2 mL)、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を加え室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール-アンモニア水) で精製して2-メチル-1-(4-(2-((4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール (18 mg) を得た。

【0167】

製造例 8 3

2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 3、257 mg)、tert-ブチル 4-(4-アミノベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシラート (Ark Pharm, Inc製、310 mg) 及び1,4-ジオキサンの混合物を減圧と窒素置換を繰り返して脱気した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (82 mg) 及び4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (156 mg) を加え、100℃で14時間攪拌した。反応混合物をろ過した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製してtert-ブチル 4-(4-((1-エチル-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシラート (215 mg) を黄色固体として得た。

【0168】

製造例 8 4

tert-ブチル 4-(4-アミノベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 4-(3-アミノベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシラート (Fluorochem Ltd製) を用い、製造例 8 3と同様にしてtert-ブチル 4-(3-((1-エチル-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

【0169】

製造例 8 9

tert-ブチル 4-(4-アミノベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 3-(4-アミノベンゾイル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (合成文献19) を用い、製造例 8 3と同様にしてtert-ブチル 3-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートを得た。

【0170】

製造例 90

tert-ブチル 4-(4-((1-エチル-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシラート (製造例 83、212 mg) 及びトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて液性を塩基性にした後、クロロホルム-メタノール (9:1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール-アンモニア水) で精製して4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル(ピペラジン-1-イル)メタノン (148 mg) を無色固体として得た。

10

【0171】

製造例 104

ベンジル 4-(4-((4-(1-(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (製造例 79、153 mg)、エタノール (1.5 mL) 及びTHF (1.5 mL) の混合物に、窒素雰囲気下で5% Pd/C (50 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣にエタノール (1 mL)、THF (1 mL) 及び5% Pd/C (150 mg) を順次加えた後、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム-メタノール) で精製して4-(1-(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン (66 mg) を淡黄色油状物として得た。

20

【0172】

製造例 105

N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン (実施例 168、35 mg)、tert-ブチル 2-ブロモアセタート (17 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (11 mg)、アセトニトリル (0.5 mL) 及びDMF (1 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物にジクロロメタンと水を加え、水酸化ナトリウム水溶液にて水層をpH9に調整した。有機層を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン-メタノール-アンモニア水)、次いで、ゲル浸透クロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム) で順次、精製し、tert-ブチル 2-(6-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセタート (12.3 mg) を得た。

30

【0173】

製造例 107

N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン (実施例 169)、1,2-ジクロロエタン及び酢酸の混合物に2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アセトアルデヒド及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウムを加えて中和した後、ジクロロメタン-メタノール (9:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール-アンモニア水) で精製して2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミンを得た。

40

【0174】

製造例 108

4-(1-エチル-5-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン及び4-(1-エチ

50

ル-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジンの混合物（製造例15、2.21 g）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.24 g）、3-ピリジルボロン酸（1.55 g）、リン酸カリウム（6.25 g）、1,4-ジオキサン（12 mL）及び水（12 mL）の混合物をアルゴン下で脱ガスした後、加熱還流下、3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製し、4-(1-エチル-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン及び4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジンの混合物（1.78 g）を黄色油状として得た。

【0175】

製造例110

4-(1-エチル-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン及び4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジンの混合物（製造例108、1.36 g）のTHF（30 mL）溶液に、氷冷下、75% メタクロロ過安息香酸（2.62 g）を少量ずつ加えた後、室温で4時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製し、4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルスルホニル)ピリミジン（0.94 g）を無色泡状物として得た。

【0176】

製造例112

3-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン（合成文献20、1.63 g）及びDMF（16 mL）の混合物にN-ブロモスクシンイミド（1.84 g）を室温で少量ずつ加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に氷水及び食塩を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製し、3-(4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン（0.94 g）を黄色油状物として得た。

【0177】

製造例113

3-(4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン（製造例112、1.33 g）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（1.61 g）、酢酸カリウム（1.55 g）、[1,1-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（0.15 g）及びDMF（5 mL）の混合物をアルゴン下で脱ガスし、100℃で、終夜撹拌した。反応混合物中の不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル、次いでジクロロメタン-メタノール）で精製し、3-(1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン（0.50 g）を無色油状物として得た。

【0178】

製造例114

3-(1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン（製造例113、491 mg）、5-フルオロ-2,4-ジクロロピリミジン（712.4 mg）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（76.5 mg）、2N 炭酸ナトリウム水溶液（1.4 mL）、1,2-ジメトキシエタン（3 mL）及びエタノール（18 mL）の混合物を、アルゴン下で脱ガスした後、加熱還流下、終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）、次いで、アミノプロピルシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン）で精製し、2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロピリミジン（0.41 g）を黄色油状物として得た。

。

10

20

30

40

50

【0179】

製造例115

4-フルオロニトロベンゼン (0.67 g)、tert-ブチル (S)-ピペリジン-3-イルカルバマート (東京化成工業製、1.09 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.65 g) 及びのアセトニトリル (10 mL) の混合物を、加熱還流下、終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製し、tert-ブチル(S)-(1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-3-イル)カルバマート (0.32 g) を黄色固体として得た。

【0180】

製造例117

tert-ブチル (S)-(1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-3-イル)カルバマート (製造例115、0.32 g)、メタノール (7.5 mL) 及び10% Pd/C (32 mg) の混合物を、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、tert-ブチル (S)-(1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-3-イル)カルバマート (0.28 g) を褐色固体として得た。

【0181】

製造例119

4-フルオロニトロベンゼン (0.30 g)、2-(ピペラジン-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン (Apollo Scientific Ltd.製、0.45 g)、炭酸カリウム (0.61 g) 及びDMF (8 mL) の混合物を、80℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、酢酸エチルを加え、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣 (0.66 g) にエタノール (20 mL) 及び10% Pd/C (66 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物中の不溶物を除去した後、ろ液を減圧濃縮し、2-(4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン (0.61 g) を褐色固体として得た。

【0182】

製造例120

4-フルオロニトロベンゼン (141 mg)、tert-ブチル 3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (Ark Pharm, Inc製、219 mg) 及びTHF (10 mL) の混合物に、氷冷下、カリウム tert-ブトキシド (202 mg) を加え、加熱還流下で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮してtert-ブチル 3-フルオロ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシラートを含む黄色固体 (214 mg) を得た。

このものにエタノール (10 mL) 及び10% Pd/C (21 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮してtert-ブチル 4-(4-アミノフェノキシ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラートを含む褐色固体 (180 mg) を得た。

このものに2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例3、165 mg) 及びメタノール (2 mL) を加え、100℃で一晩撹拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製し、tert-ブチル4-(4-((1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート (131 mg) を黄色油状として得た。

【0183】

製造例121

2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例3、1.02 g)、tert-ブチル4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (合成文献14、1.30 g) 及びTHF (10 mL) の混合物を、80℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶

10

20

30

40

50

出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製してtert-ブチル4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート（0.77g）を黄色固体として得た。

【0184】

製造例122

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 4-(3-アミノフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート（合成文献21）を用い、製造例121と同様にしてtert-ブチル 4-(3-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。

10

【0185】

製造例123

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 4-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート（合成文献22）を用い、製造例121と同様にしてtert-ブチル 4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

【0186】

製造例124

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 7-アミノ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシラート（Ark Pharm, Inc.製）を用い、製造例121と同様にしてtert-ブチル 7-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシラートを得た。

20

【0187】

製造例126

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 7-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート（Ark Pharm, Inc.製）を用い、製造例121と同様にしてtert-ブチル 7-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラートを得た。

30

【0188】

製造例127

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 7-アミノ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[d]アゼピン-3-カルボキシラート（合成文献23）を用い、製造例121と同様にしてtert-ブチル 7-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[d]アゼピン-3-カルボキシラートを得た。

【0189】

製造例130

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 4-(5-アミノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート（Enamine製）を用い、製造例121と同様にしてtert-ブチル 4-(5-((4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

40

【0190】

製造例132

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 4-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート（合成文献24）を用い、製造例121と同様にしてtert-ブチル 4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1

50

H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

【0191】

製造例 134

4-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール (Combi-Brocks製、98 mg)、tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (112 mg)、トリフェニルホスフィン (190 mg)、THF (2 mL) の混合物に、ジ-tert-ブチル アゾジカルボキシラート (158 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製して、tert-ブチル 4-(4-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (163 mg) を黄色油状物として得た。

10

このものにメタノール (7.5 mL) 及び10% Pd/C (16 mg) を順次加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した後、反応混合物中の不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し、tert-ブチル 4-(4-(4-アミノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (104 mg) を褐色固体として得た。

このものに2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例3、72 mg) 及びメタノール (0.5 mL) を加え、90℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製して、tert-ブチル 4-(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (40 mg) を無色固体として得た。

20

【0192】

製造例 135

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリン (合成文献25) を用い、製造例 121 と同様にしてN-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0193】

製造例 138

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 3-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート (合成文献26) を用い、製造例 121 と同様にしてtert-ブチル 3-(4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。

30

【0194】

製造例 139

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)アニリン (OTAVA chemicals製) を用い、製造例 121 と同様にしてN-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0195】

40

製造例 140

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 4-(4-アミノ-2-シアノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (合成文献27) を用い、製造例 121 と同様にしてtert-ブチル 4-(2-シアノ-4-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

【0196】

製造例 142

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 4-(3-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (合成文献28) を用い、製造例 1

50

21と同様にしてtert-ブチル 4-(3-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

【0197】

製造例143

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりにtert-ブチル 4-(4-アミノフェネチル)ピペラジン-1-カルボキシラート（合成文献29）を用い、製造例121と同様にしてtert-ブチル 4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェネチル)ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

【0198】

製造例144

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)アニリン（合成文献30）を用い、製造例121と同様にしてN-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0199】

製造例146

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに4-(3-ブromo-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリン（合成文献31）を用い、製造例121と同様にしてN-(4-(3-ブromo-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0200】

製造例148

N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン（実施例168、34 mg）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（9.8 mg）、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル-2-アセトキシアセタート（合成文献50、19.6 mg）及びクロロホルム（0.7 mL）の混合物を室温で45分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）及びアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で順次精製し、2-(6-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル アセタート（4.4 mg）を無色油状物として得た。

【0201】

製造例4～14、16、23、27、35～46、52、55、56、59、61～64、66、70、76～78、85～88、91～103、106、109、111、116、118、125、128、129、131、133、136、137、141、145、147及び149では、上記の方法、又はそれらに準じた方法により化合物を合成した。製造例化合物の化合物名、構造式、合成法記載例、原料化合物、MS分子イオンピーク、¹H NMR化学シフト値を以下の表に示す。

【0202】

なお、NMRは、特記なき限り、重クロロホルムを用いて測定した。

【0203】

10

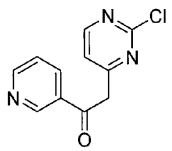
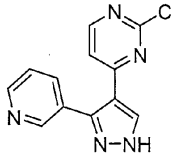
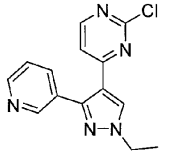
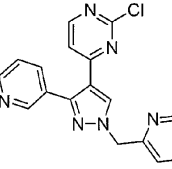
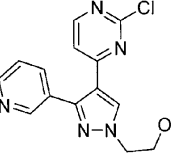
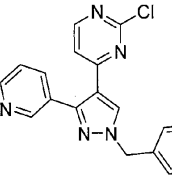
20

30

40

50

【表 1】

製造 例 番号	化合物名	構造式	合成 記載 例	原料	MS	イ オ ン	1HNMR 化学シフト値
1	2-(2-クロロ ピリミジン- 4-イル)-1- (ピリジン- 3-イル)エタ ン-1-オン				234. 03	[M+ H] ⁺	
2	2-クロロ-4- (3-(ピリジ ン-3-イル)- 1H-ピラゾ ール-4-イル) ピリミジン			製造例 1	258. 12	[M+ H] ⁺	8.82 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.72 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.42 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.33 (1 H, s), 7.90 - 7.98 (1 H, m), 7.39 - 7.48 (1 H, m), 7.07 (1 H, d, J=5.3 Hz)
3	2-クロロ-4- (1-エチル- 3-(ピリジ ン-3-イル)- 1H-ピラゾ ール-4-イル) ピリミジン			製造例 2	286. 26	[M+ H] ⁺	8.79 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.68 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.36 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.22 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.7, 2.1 Hz), 7.39 (1 H, ddd, J=7.8, 4.9, 0.8 Hz), 6.96 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.28 (2 H, q, J=7.3 Hz), 1.56 - 1.64 (3 H, m)
4	2-クロロ-4- (1-(ピリジ ン-2-イルメ チル)-3-(ピ リジン-3-イ ル)-1H-ピラ ゾール-4-イ ル)ピリミジ ン		製造例 3	製造例 2			8.79 - 8.82 (1 H, m), 8.66 - 8.70 (1 H, m), 8.61 - 8.65 (1 H, m), 8.37 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.33 (1 H, s), 7.90 (1 H, dt, J=7.7, 1.9 Hz), 7.72 (1 H, td, J=7.9, 1.0 Hz), 7.35 - 7.41 (1 H, m), 7.24 - 7.32 (2 H, m), 6.99 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.52 (2 H, s)
5	2-クロロ-4- (1-(2-メト キシエチ ル)-3-(ピリ ジン-3-イ ル)-1H-ピラ ゾール-4-イ ル)ピリミジ ン		製造例 3	製造例 2			8.79 - 8.82 (1 H, m), 8.67 - 8.70 (1 H, m), 8.37 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.26 (1 H, s), 7.89 (1 H, m), 7.36 - 7.42 (1 H, m), 6.98 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.38 (2 H, t, J=5.1 Hz), 3.83 (2 H, t, J=5.1 Hz), 3.39 (3 H, s)
6	4-(1-ベンジ ル-3-(ピリ ジン-3-イ ル)-1H-ピラ ゾール-4-イ ル)-2-クロ ロピリミジ ン		製造例 3	製造例 2	348. 14	[M+ H] ⁺	

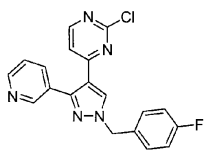
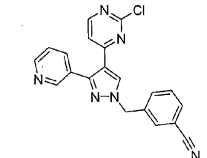
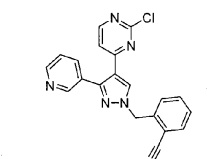
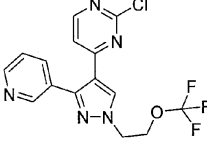
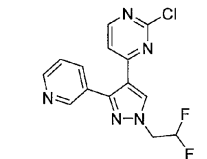
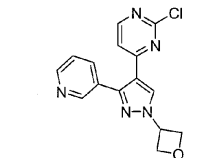
10

20

30

40

50

7	2-クロロ-4-(1-(4-フルオロベンジル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン		製造例 3	製造例 2	366. 27	[M+ H] ⁺	8.78 – 8.83 (1 H, m), 8.64 – 8.71 (1 H, m), 8.30 – 8.38 (1 H, m), 7.85 – 7.93 (1 H, m), 7.31 – 7.43 (4 H, m), 7.05 – 7.14 (2 H, m), 6.94 – 7.00 (1 H, m), 5.36 (2 H, s)
8	3-((4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾニトリル		製造例 3	製造例 2	373. 25	[M+ H] ⁺	8.78 – 8.80 (1 H, m), 8.70 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.39 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.23 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.65 – 7.70 (1 H, m), 7.52 – 7.63 (3 H, m), 7.38 – 7.44 (1 H, m), 6.98 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.43 (2 H, s)
9	2-((4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾニトリル		製造例 3	製造例 2	373. 31	[M+ H] ⁺	8.79 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.68 (1 H, dd, J=4.8, 1.5 Hz), 8.39 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.28 (1 H, s), 7.90 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.73 – 7.77 (1 H, m), 7.60 – 7.68 (1 H, m), 7.35 – 7.53 (3 H, m), 7.00 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.62 (2 H, s)
10	2-クロロ-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン		製造例 3	製造例 2	370. 25	[M+ H] ⁺	8.78 – 8.80 (1 H, m), 8.69 – 8.72 (1 H, m), 8.39 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.25 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.38 – 7.43 (1 H, m), 6.99 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.42 – 4.53 (4 H, m)
11	2-クロロ-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン		製造例 3	製造例 2	322	[M+ H] ⁺	8.78–8.79 (1H, m), 8.71 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.41 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.27 (1H, s), 7.86–7.90 (1H, m), 7.38–7.43 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.99–6.43 (1H, m), 4.51–4.63 (2H, m)
12	2-クロロ-4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン		製造例 3	製造例 2	314. 27	[M+ H] ⁺	8.80–8.83 (1H, m), 8.70–8.72 (1H, m), 8.37–8.40 (1H, m), 8.17 (1H, s), 7.91 (1H, dt, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.39–7.43 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.50–5.60 (1H, m), 5.07–5.20 (4H, m)

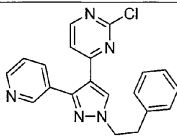
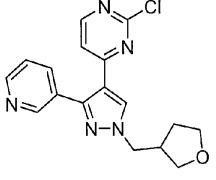
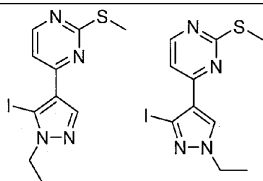
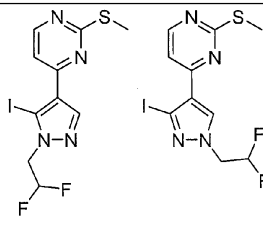
10

20

30

40

50

13	2-クロロ-4-(1-フェネチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン		製造例 3	製造例 2	362. 29	[M+ H] ⁺	8.79 – 8.82 (1 H, m), 8.68 – 8.72 (1 H, m), 8.35 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.04 (1 H, s), 7.90 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.38 – 7.45 (1 H, m), 7.28 – 7.36 (3 H, m), 7.14 – 7.23 (2 H, m), 6.94 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.38 – 4.49 (2 H, m), 3.24 – 3.31 (2 H, m)
14	2-クロロ-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン		製造例 3	製造例 2	342. 34	[M+ H] ⁺	8.78 – 8.80 (1 H, m), 8.69 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.38 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.21 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.8, 1.9 Hz), 7.36 – 7.44 (1 H, m), 6.98 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.20 (2 H, d, J=7.6 Hz), 3.96 (1 H, td, J=8.3, 5.4 Hz), 3.74 – 3.90 (2 H, m), 3.67 (1 H, dd, J=9.2, 4.9 Hz), 2.84 – 3.06 (1 H, m), 2.05 – 2.19 (1 H, m), 1.68 – 1.81 (1 H, m)
15	4-(1-エチル-5-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン 4-(1-エチル-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン			合成文 献1	347	[M+ H] ⁺	4-(1-エチル-5-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン 8.48 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.09 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.33-4.41 (2H, m), 2.67 (3H, s), 1.45-1.50 (3H, m) 4-(1-エチル-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン 8.51 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.20-4.28 (2H, m), 2.62 (3H, s), 1.54 (3H, t, J = 7.3 Hz)
16	4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン		製造例 15	合成文 献1	383	[M+ H] ⁺	4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン 8.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.05 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.93-6.37 (1H, m), 4.46-4.57 (2H, m), 2.62 (3H, s) 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン 8.51 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.16 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.99-6.43 (1H, m), 4.64-4.75 (2H, m), 2.66 (3H, s)

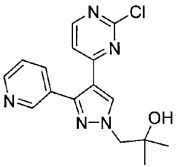
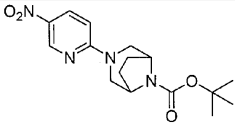
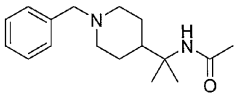
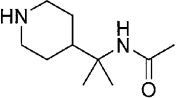
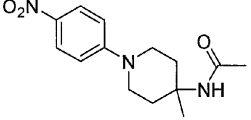
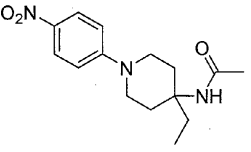
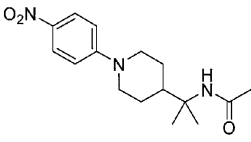
10

20

30

40

50

17	1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール		製造例 2	330.21	[M+H] ⁺	8.78 – 8.81 (1 H, m), 8.70 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.39 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.25 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.37 – 7.43 (1 H, m), 7.00 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.18 (2 H, s), 3.24 (1 H, s), 1.28 (6 H, s)
18	tert-ブチル 3-(5-ニトロピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート			335.14	[M+H] ⁺	9.05 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8.23 (1 H, dd, J=9.4, 2.8 Hz), 6.53 (1 H, d, J=9.6 Hz), 4.29 – 4.47 (2 H, m), 3.93 – 4.26 (2 H, m), 3.16 – 3.34 (2 H, m), 1.90 – 2.04 (2 H, m), 1.65 – 1.74 (2 H, m), 1.49 (9 H, s)
19	N-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)アセトアミド		合成文献 2	275.27	[M+H] ⁺	7.27 – 7.33 (4 H, s), 7.20 – 7.26 (1 H, m), 5.14 (1 H, br s), 3.49 (2 H, s), 2.90 – 2.98 (2 H, m), 1.87 – 2.08 (5 H, m), 1.54 – 1.69 (3 H, m), 1.22 – 1.45 (8 H, m)
20	N-(2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)アセトアミド		製造例 19	185.18	[M+H] ⁺	5.16 (1 H, br s), 3.07 – 3.16 (2 H, m), 2.60 (2 H, td, J=12.0, 2.3 Hz), 2.15 (1 H, tt, J=12.2, 3.3 Hz), 1.92 (3 H, s), 1.58 – 1.68 (2 H, m), 1.12 – 1.33 (8 H, m)
21	N-(4-メチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド		合成文献 3	278.18	[M+H] ⁺	8.09 – 8.15 (2 H, m), 6.79 – 6.86 (2 H, m), 5.20 (1 H, br s), 3.57 (2 H, dt, J=13.4, 4.8 Hz), 3.29 (2 H, ddd, J=13.4, 10.1, 3.3 Hz), 2.24 (2 H, dt, J=14.0, 3.7 Hz), 1.98 (3 H, s), 1.76 (2 H, ddd, J=13.8, 9.9, 4.0 Hz), 1.46 (3 H, s)
22	N-(4-エチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド		合成文献 4	292.19	[M+H] ⁺	8.09 – 8.15 (2 H, m), 6.79 – 6.86 (2 H, m), 5.03 (1 H, s), 3.66 (2 H, dt, J=13.8, 4.2 Hz), 3.14 – 3.26 (2 H, m), 2.22 – 2.32 (2 H, m), 2.01 (3 H, s), 1.86 (2 H, q, J=7.5 Hz), 1.60 – 1.76 (2 H, m), 0.86 (3 H, t, J=7.4 Hz)
23	N-(2-(1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)アセトアミド		製造例 21 製造例 20	306.26	[M+H] ⁺	8.07 – 8.14 (2 H, m), 6.76 – 6.83 (2 H, m), 5.17 (1 H, s), 3.96 – 4.06 (2 H, m), 2.94 (2 H, td, J=12.7, 2.3 Hz), 2.52 (1 H, tt, J=12.2, 3.4 Hz), 1.95 (3 H, s), 1.71 – 1.82 (2 H, m), 1.22 – 1.43 (8 H, m)

10

20

30

40

50

24	N,N,4-トリメチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-アミン				264.30	[M+H] ⁺	
25	tert-ブチル 4-((N-メチル-4-ニトロフェニル)スルホンアミド)ピペリジン-1-カルボキシラート						8.35 - 8.41 (2 H, m), 7.97 - 8.05 (2 H, m), 4.08 - 4.27 (2 H, m), 3.90 - 4.08 (1 H, m), 2.80 (3 H, s), 2.63 - 2.78 (2 H, m), 1.45 - 1.63 (4 H, m), 1.44 (9 H, s)
26	1-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン		合成文献5		316.36	[M+H] ⁺	8.09 - 8.18 (2 H, m), 6.82 (2 H, d, J=9.6 Hz), 5.66 - 6.12 (1 H, m), 3.64 - 3.78 (4 H, m), 3.41 - 3.48 (4 H, m), 2.63 - 2.72 (6 H, m)
27	1-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン		製造例26	合成文献5	306.35	[M+H] ⁺	8.09 - 8.16 (2 H, m), 6.79 - 6.85 (2 H, m), 3.64 (2 H, t, J=5.8 Hz), 3.41 - 3.48 (4 H, m), 3.31 (2 H, d, J=6.9 Hz), 2.64 - 2.71 (6 H, m), 1.01 - 1.10 (1 H, m), 0.51 - 0.58 (2 H, m), 0.18 - 0.24 (2 H, m)
28	2-メチル-1-(4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール			合成文献6	269.32	[M+H] ⁺	8.17(1H, s), 8.08(1H, s), 4.07-4.22(1H, m), 3.03-3.13(2H, m), 2.47-2.59(2H, m), 2.38(2H, s), 2.03-2.20(4H, m), 1.10(6H, s)
29	2-メチル-1-(3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-オール				241.25	[M+H] ⁺	8.32(1H, s), 8.11(1H, s), 4.90-5.06(1H, m), 3.90-3.98(2H, m), 3.66-3.74(2H, m), 2.58(2H, s), 1.17(6H, s)
30	3-シクロプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン			合成文献7	188.23	[M+H] ⁺	
31	3-シクロプロピル-7-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン		製造例30		233.25	[M+H] ⁺	

10

20

30

40

50

32	5-ニトロ-2-(オキセタン-3-イル)イソインドリン			合成文献8	221.23	[M+H] ⁺	8.07-8.19 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.69-4.85 (4H, m), 4.00-4.21 (5H, m)
33	4-(4-ニトロフェニル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン		製造例32	合成文献37	263.33	[M+H] ⁺	8.15-8.21 (2H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 4.62-4.73 (4H, m), 3.49-3.58 (1H, m), 2.84-2.96 (2H, m), 2.53-2.73 (1H, m), 1.76-2.04 (6H, m)
34	N-(1-(4-アミノフェニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド			製造例21	248.19	[M+H] ⁺	6.79 - 6.85 (2 H, m), 6.62 - 6.68 (2 H, m), 5.14 (1 H, br s), 3.42 (2 H, br s), 3.16 (2 H, dt, J=12.4, 4.7 Hz), 2.80 - 2.91 (2 H, m), 2.17 (2 H, br d, J=13.5 Hz), 1.96 (3 H, s), 1.81 (2 H, ddd, J=13.8, 10.1, 4.1 Hz), 1.45 (3 H, s)
35	N-(1-(4-アミノフェニル)-4-エチルピペリジン-4-イル)アセトアミド		製造例34	製造例22	262.23	[M+H] ⁺	6.80 - 6.86 (2 H, m), 6.62 - 6.68 (2 H, m), 4.97 (1 H, s), 3.43 (2 H, br s), 3.23 (2 H, dt, J=12.6, 3.9 Hz), 2.78 (2 H, td, J=11.9, 2.6 Hz), 2.15 - 2.26 (2 H, m), 1.98 (3 H, s), 1.68 - 1.95 (4 H, m), 0.84 (3 H, t, J=7.4 Hz)
36	N-(2-(1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)アセトアミド		製造例34	製造例23	276.27	[M+H] ⁺	6.79 - 6.86 (2 H, m), 6.61 - 6.68 (2 H, m), 5.19 (1 H, s), 3.46 - 3.54 (2 H, m), 2.57 (2 H, td, J=12.0, 2.3 Hz), 2.09 - 2.21 (1 H, m), 1.94 (3 H, s), 1.69 - 1.79 (2 H, m), 1.44 - 1.56 (2 H, m), 1.31 (6 H, s)
37	tert-ブチル 3-(5-アミノピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート		製造例34	製造例18			7.78 (1 H, d, J=3.0 Hz), 6.99 (1 H, dd, J=8.9, 3.0 Hz), 6.47 (1 H, d, J=8.9 Hz), 4.24 - 4.42 (2 H, m), 3.57 - 3.81 (2 H, m), 2.86 - 3.39 (4 H, m), 1.76 - 1.97 (4 H, m), 1.47 (9 H, s)
38	1-(4-アミノフェニル)-N,N,4-トリメチルピペリジン-4-アミン		製造例34	製造例24	234.28	[M+H] ⁺	6.80 - 6.88 (2 H, m), 6.57 - 6.67 (2 H, m), 3.10 - 3.30 (2 H, m), 2.80 - 2.99 (2 H, m), 2.23 (6 H, s), 1.80 - 1.94 (2 H, m), 1.53 - 1.73 (2 H, m), 0.94 (3 H, s)

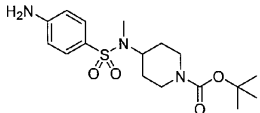
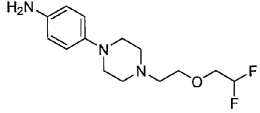
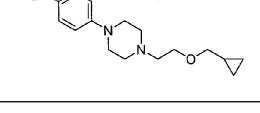
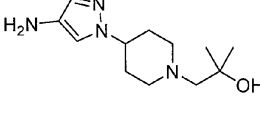
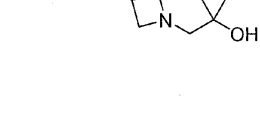
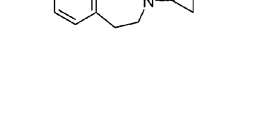
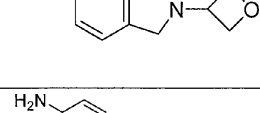
10

20

30

40

50

39	tert-ブチル 4-((4-アミ ノ-N-メチル フェニル)ス ルホンアミ ド)ピペリジ ン-1-カルボ キシラート		製造例 34	製造例 25	392. 16	[M+ Na] ⁺	7.55 – 7.61 (2 H, m), 6.65 – 6.71 (2 H, m), 4.04 – 4.22 (4 H, m), 3.82 – 4.01 (1 H, m), 2.68 – 2.70 (3 H, m), 1.44 – 1.52 (4 H, m), 1.42 – 1.44 (9 H, m)
40	4-(4-(2- (2,2-ジフル オロエトキシ) エチル)ピペ ラジン-1-イル)アニ リン		製造例 34	製造例 26	286. 31	[M+ H] ⁺	6.82 (2 H, d, J=8.9 Hz), 6.65 (2 H, d, J=8.9 Hz), 5.66 – 6.13 (1 H, m), 3.79 – 3.89 (2 H, m), 3.64 – 3.78 (2 H, m), 3.11 – 3.22 (4 H, m), 2.74 – 2.93 (6 H, m)
41	4-(4-(2-(シ クロプロピ ルメトキシ) エチル)ピペ ラジン-1-イル)アニ リン		製造例 34	製造例 27	276. 36	[M+ H] ⁺	
42	1-(4-(4-ア ミノ-1H-ピ ラゾール-1- イル)ピペリ ジン-1-イル)-2-メチ ルプロパン- 2-オール		製造例 34	製造例 28	239. 30	[M+ H] ⁺	7.15(1H, s), 7.05(1H, s), 3.90–4.07(1H, m), 2.95– 3.07(2H, m), 2.41–2.56(2H, m), 2.35(2H, s), 1.91– 2.12(4H, m), 1.16(6H, s)
43	1-(3-(4-ア ミノ-1H-ピ ラゾール-1- イル)アゼチ ジン-1-イル)-2-メチ ルプロパン- 2-オール		製造例 34	製造例 29	211. 27	[M+ H] ⁺	7.20(1H, s), 7.16(1H, s), 4.77–4.89(1H, m), 3.84– 3.93(2H, m), 3.58–3.66(2H, m), 2.54(2H, s), 1.14(6H, s)
44	3-シクロプ ロピル- 2,3,4,5-テト ラヒドロ- 1H-ベンゾ [d]アゼピン -7-アミン		製造例 34	製造例 31	203. 19	[M+ H] ⁺	
45	2-(オキセタ ン-3-イル) イソインド リン-5-アミ ン		製造例 34	製造例 32	191. 23	[M+ H] ⁺	6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.53–6.61 (2H, m), 4.69– 4.82 (4H, m), 3.93–4.11 (1H, m), 3.85–3.91 (4H, m)
46	4-(1-(オキ セタン-3-イ ル)ピペリジ ン-4-イル) アニリン		製造例 34	製造例 33	233. 30	[M+ H] ⁺	

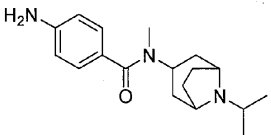
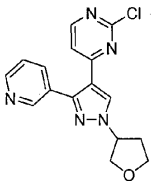
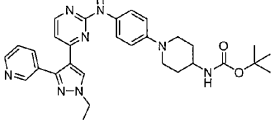
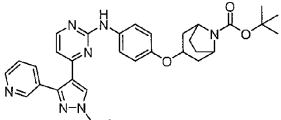
10

20

30

40

50

47	4-アミノ-N-(8-イソプロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-N-メチルベンズアミド					7.19 – 7.25 (2 H, m), 6.62 – 6.68 (2 H, m), 3.82 (2 H, s), 3.43 – 3.53 (2 H, m), 2.86 (3 H, s), 2.14 – 2.39 (2 H, m), 1.93 – 2.01 (2 H, m), 1.44 – 1.53 (2 H, m), 1.26 – 1.38 (2 H, m), 0.97 (6 H, d, J=5.9 Hz)
48	2-クロロ-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン		製造例 2	328. 27	[M+ H] ⁺	8.78 – 8.80 (1 H, m), 8.67 – 8.71 (1 H, m), 8.37 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.27 (1 H, s), 7.85 – 7.91 (1 H, m), 7.36 – 7.42 (1 H, m), 6.97 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.02 – 5.12 (1 H, m), 3.94 – 4.25 (4 H, m), 2.40 – 2.61 (2 H, m)
49	tert-ブチル(1-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-4-イル)カルバマート		製造例 3 合成文 献9	541. 63	[M+ H] ⁺	
50	tert-ブチル3-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート		製造例 3 合成文 献10	568. 54	[M+ H] ⁺	8.84 – 8.86 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.22 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.90 (1 H, dt, J=7.7, 1.9 Hz), 7.30 – 7.38 (3 H, m), 6.80 – 6.91 (3 H, m), 6.54 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.51 – 4.64 (1 H, m), 4.28 (4 H, q, J=7.5 Hz), 1.97 – 2.14 (4 H, m), 1.59 – 1.73 (7 H, m), 1.49 (9 H, s)

10

20

30

40

50

51	tert-ブチル 3-(4-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ) フェノキシ) アゼチジン- 1-カルボキ シラート		製造例 49	製造例 3 合成文 献11		8.83 – 8.86 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.23 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.90 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.28 – 7.39 (3 H, m), 6.93 (1 H, s), 6.62 – 6.69 (2 H, m), 6.56 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.81 – 4.89 (1 H, m), 4.24 – 4.33 (4 H, m), 4.00 (2 H, dd, J=10.2, 4.3 Hz), 1.55 – 1.64 (3 H, m), 1.45 (9 H, s)
52	tert-ブチル 3-(4-((4-(1- (2-メトキシ エチル)-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ) フェノキシ) アゼチジン- 1-カルボキ シラート		製造例 49	製造例 5 合成文 献11	544. 58	[M+ H] ⁺ 8.80-8.85(1H, m), 8.55- 8.60(1H, m), 8.20(1H, d, J=5.3 Hz), 8.01(1H, s), 7.87(1H, dt, J=8.2, 1.7 Hz), 7.31(2H, d, J=9.0 Hz), 6.90(1H, s), 6.22-6.36(3H, m), 4.77-4.87(1H, m), 4.35(2H, t, J=4.8 Hz), 4.19- 4.31(2H, m), 3.91-4.01(2H, m), 3.80(2H, t, J=4.8 Hz), 3.37(3H, s), 1.43(9H, s)
53	tert-ブチル 4-(4-((4-(3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ) フェニル)ピ ペリジン-1- カルボキシ ラート		製造例 49	製造例 2 合成文 献12	498. 51	[M+ H] ⁺
54	tert-ブチル 6-((4-(3-(ピ リジン-3-イ ル)-1H-ピラ ゾール-4-イ ル)ピリミジ ン-2-イル) アミノ)-3,4- ジヒドロイ ソキノリン- 2(1H)-カル ボキシラ ート		製造例 49	製造例 2 合成文 献13	470. 59	[M+ H] ⁺ 8.85-8.88 (1H, m), 8.64- 8.67 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.17 (1H, s), 7.87-7.94 (1H, m), 7.22- 7.37 (3H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 6.63 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.53(2H, s), 3.58-3.69 (2H, m), 2.73-2.82 (2H, m), 1.48 (9H,s)

10

20

30

40

50

55	tert-ブチル 3-(4-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル アミノ) フェニル)- 3,8-ジアザ ピシクロ [3.2.1]オク タン-8-カル ボキシラ- ート		製造例 49	製造例 3 合成文 献12	553. 23	[M+ H] ⁺	8.84 – 8.86 (1 H, m), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.20 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.99 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.28 – 7.36 (3 H, m), 6.73 – 6.84 (3 H, m), 6.51 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.22 – 4.42 (4 H, m), 3.32 – 3.39 (2 H, m), 2.89 – 3.06 (2 H, m), 1.83 – 2.00 (4 H, m), 1.58 – 1.62 (3 H, m), 1.48 (9 H, s)
56	tert-ブチル 3-(5-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル アミノ) ピリジン-2- イル)-3,8-ジ アザピシク ロ[3.2.1]オ クタン-8-カル ボキシラ- ート		製造例 49	製造例 3 製造例 37	554. 20	[M+ H] ⁺	8.83 (1 H, d, J=1.6 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.22 (1 H, d, J=2.9 Hz), 8.19 (1 H, d, J=5.2 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.88 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.62 – 7.68 (1 H, m), 7.28 – 7.33 (1 H, m), 6.78 (1 H, s), 6.53 (1 H, d, J=5.1 Hz), 6.49 (1 H, d, J=9.2 Hz), 4.21 – 4.50 (4 H, m), 3.72 – 3.93 (2 H, m), 2.97 – 3.16 (2 H, m), 1.88 – 2.00 (2 H, m), 1.72 – 1.87 (2 H, m), 1.59 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.47 – 1.49 (9 H, m)
57	tert-ブチル 4-(4-((4-(1- (ピリジン- 2-イルメチ ル)-3-(ピリ ジン-3-イル) 1H-ピラ ゾール-4-イル) ピリミジ ン-2-イル) アミノ)フェ ニル)ピペラ ジン-1-カル ボキシラ- ート		製造例 49	製造例 4 合成文 献14			8.87 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.59 – 8.65 (2 H, m), 8.21 – 8.26 (1 H, m), 8.12 (1 H, s), 7.90 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.67 – 7.75 (1 H, m), 7.24 – 7.36 (5 H, m), 6.93 (1 H, s), 6.80 – 6.88 (2 H, m), 6.56 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.53 (2 H, s), 3.56 – 3.61 (4 H, m), 3.03 – 3.09 (4 H, m), 1.49 (9 H, s)
58	tert-ブチル 4-(4-((4-(3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル アミノ) フェニル)ピ ペラジン-1- カルボキシ ラ- ート			製造例 2 合成文 献14	499. 38	[M+ H] ⁺	8.86 (1 H, d, J=1.6 Hz), 8.65 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.26 (1 H, d, J=4.9 Hz), 8.15 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.29 – 7.37 (3 H, m), 6.97 (1 H, s), 6.84 (2 H, d, J=8.9 Hz), 6.61 (1 H, d, J=5.3 Hz), 3.54 – 3.62 (4 H, m), 3.01 – 3.10 (4 H, m), 1.49 (9 H, s)

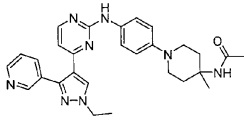
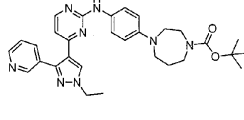
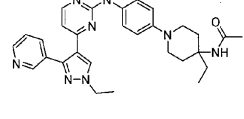
10

20

30

40

50

59	N-(1-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド		製造例 58	製造例 3 製造例 34	497. 49	[M+ H] ⁺	8.85 (1H, dd, J = 2.1, 0.8 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.98 (1H, s), 7.86-7.92 (1H, m), 7.27-7.38 (3H, m), 6.84-6.92 (3H, m), 6.52 (1H, d, J = 5.3 Hz), 5.16 (1H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.22-3.34 (2H, m), 2.89-3.01 (2H, m), 2.14-2.25 (2H, m), 1.97 (3H, s), 1.75-1.88 (2H, m), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.46 (3H, s)
60	tert-ブチル 4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-1,4-ジアゼパパン-1-カルボキシラート		製造例 58	製造例 3 合成文 献 15	541. 46	[M+ H] ⁺	8.86 (1 H, dd, J=2.3, 1.0 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.19 (1 H, d, J=4.9 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.90 (1 H, dt, J=7.8, 1.9 Hz), 7.27 - 7.33 (3 H, m), 6.94 - 7.00 (1 H, m), 6.63 (2 H, d, J=8.9 Hz), 6.48 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.49 - 3.62 (6 H, m), 3.16 - 3.36 (2 H, m), 1.82 - 2.04 (2 H, m), 1.58 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.39 - 1.50 (9 H, m)
61	N-(4-エチル-1-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド		製造例 58	製造例 3 製造例 35	511. 51	[M+ H] ⁺	
62	tert-ブチル 4-(4-((4-(1-(3-シアノベンジル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート		製造例 58	製造例 8 合成文 献 14	614. 60	[M+ H] ⁺	8.84 - 8.87 (1 H, m), 8.61 - 8.65 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.99 (1 H, s), 7.86 - 7.92 (1 H, m), 7.49 - 7.68 (4 H, m), 7.31 - 7.36 (3 H, m), 6.82 - 6.90 (3 H, m), 6.54 (1 H, d, J=4.9 Hz), 5.43 (2 H, s), 3.55 - 3.62 (4 H, m), 3.03 - 3.10 (4 H, m), 1.48 - 1.50 (9 H, m)

10

20

30

40

50

63	N-(2-(1-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-4-イル)プロパン-2-イル)アセトアミド		製造例 58	製造例 3 製造例 36	525. 56	[M+ H] ⁺	
64	tert-ブチル 4-(4-((4-(1-(2-シアノベンジル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート		製造例 58	製造例 9 合成文 献 14	614. 75	[M+ H] ⁺	8.85 (1 H, d, J=1.3 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.23 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.14 (1 H, s), 7.88 (1 H, dt, J=7.8, 1.9 Hz), 7.70 - 7.75 (1 H, m), 7.58 - 7.66 (1 H, m), 7.42 - 7.52 (2 H, m), 7.28 - 7.37 (3 H, m), 7.17 (1 H, s), 6.84 (2 H, d, J=8.9 Hz), 6.55 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.59 (2 H, s), 3.52 - 3.65 (4 H, m), 3.01 - 3.11 (4 H, m), 1.49 (9 H, s)
65	ベンジル 4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート		製造例 58	製造例 2 合成文 献 16	533. 31	[M+ H] ⁺	8.85 - 8.88 (1 H, m), 8.64 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.26 (1 H, d, J=4.9 Hz), 8.14 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.8, 1.9 Hz), 7.30 - 7.41 (8 H, m), 7.03 (1 H, s), 6.83 (2 H, d, J=8.9 Hz), 6.61 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.17 (2 H, s), 3.63 - 3.71 (4 H, m), 3.01 - 3.15 (4 H, m)
66	tert-ブチル 4-(4-((4-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート		製造例 58	製造例 17 合成文 献 14	571. 52	[M+ H] ⁺	8.84 - 8.87 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.24 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.28 - 7.38 (3 H, m), 6.92 (1 H, s), 6.85 (2 H, d, J=8.9 Hz), 6.57 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.17 (2 H, s), 3.56 - 3.62 (4 H, m), 3.44 (1 H, s), 3.03 - 3.10 (4 H, m), 1.49 (9 H, s), 1.28 (6 H, s)

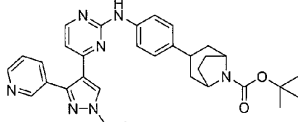
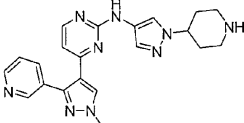
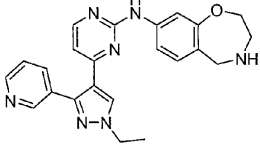
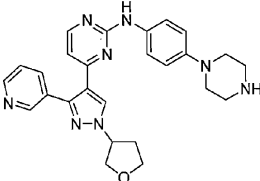
10

20

30

40

50

67 製造例 128 と同じ	tert-ブチル 3-(4-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ) フェニル)- 8-アザピシ クロ[3.2.1] オクタン-8- カルボキシ ラート		製造例 58	製造例 3 合成文 献17	552. 54	[M+ H] ⁺	8.83 - 8.86 (1 H, m), 8.60 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.24 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.84 - 7.93 (1 H, m), 7.28 - 7.42 (4 H, m), 7.05 - 7.14 (2 H, m), 6.55 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.19 - 4.37 (4 H, m), 2.34 - 3.12 (2 H, m), 1.54 - 2.14 (10 H, m), 1.51 (9 H, s)
68	4-(1-エチル -3-(ピリジン -3-イル)- 1H-ピラゾール -4-イル)- N-(1-(ピベ リジン-4-イル) -1H-ピラ ゾール-4-イル) ピリミジン -2-アミン			製造例 3	416. 20	[M+ H] ⁺	DMSO-d ₆ 9.31(1H, s), 8.70-8.74(1H, m), 8.53(1H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.39(1H, s), 8.33(1H, s), 8.31(1H, s), 7.94(1H, d, J=8.2 Hz), 7.19-7.46(2H, m), 6.60-6.70(1H, m), 4.26(2H, q, J=7.2 Hz), 3.71- 4.08(1H, m), 2.96-3.06(2H, m), 2.53-2.61(2H, m), 1.52- 1.89(4H, m), 1.47(3H, t, J=7.2 Hz)
69	N-(4-(1-エ チル-3-(ピ リジン-3-イル) -1H-ピラ ゾール-4-イル) ピリミジン -2-イル)- 2,3,4,5-テト ラヒドロベン ゾ[f][1,4] オキサゼピ ン-8-アミン			製造例 3 合成文 献18	414. 35	[M+ H] ⁺	8.81-8.87 (1H, m), 8.61- 8.64 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.03 (1H, s), 7.90 (1H, dt, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.33-7.36 (2H, m), 7.00- 7.16 (3H, m), 6.56 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.06-4.09 (2H, m), 3.96 (2H, s), 3.24-3.27 (2H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz)
70	N-(4-(ピベ ラジン-1-イル) フェニ ル)-4-(3-(ピ リジン-3-イル) -1-(テト ラヒドロフ ラン-3-イル) -1H-ピラ ゾール-4-イル) ピリミジン -2-アミン		製造例 68	製造例 48 合成文 献14	469. 46	[M+ H] ⁺	8.85 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.23 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.88 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.28 - 7.37 (3 H, m), 7.22 - 7.27 (1 H, m), 6.78 - 6.90 (2 H, m), 6.53 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.01 - 5.10 (1 H, m), 3.93 - 4.24 (4 H, m), 3.00 - 3.12 (8 H, m), 2.27 - 2.60 (2 H, m)

10

20

30

40

50

71	4-(1-エチル-3-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		製造例 68	製造例 3	426. 46	[M+ H] ⁺	
72	tert-ブチル 4-(4-((4-(1-エチル-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート			合成文 献1 合成文 献14	576. 32	[M+ H] ⁺	
73	tert-ブチル 4-(4-((4-(1-エチル-3-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート			製造例 72	545. 47	[M+ H] ⁺	8.66 (1 H, t, J=1.6 Hz), 8.44 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8.27 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.95 (1 H, s), 7.64 - 7.70 (1 H, m), 7.29 - 7.36 (2 H, m), 7.02 (1 H, s), 6.80 - 6.88 (2 H, m), 6.58 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.54 - 3.64 (4 H, m), 3.01 - 3.13 (4 H, m), 1.59 (3 H, t, J=7.6 Hz), 1.49 (9 H, s)
74	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン			製造例 3	267. 30	[M+ H] ⁺	8.81-8.87 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.11 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.99 (1H, s), 7.90 (1H, dt, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.31-7.36 (1H, m), 6.44 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.01 (2H, br s), 4.25 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz)
75	tert-ブチル 4-(4-((4-(1-(4-フルオロベンジル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート			製造例 58	607. 58	[M+ H] ⁺	8.86 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.21 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.87 - 7.92 (2 H, m), 7.29 - 7.38 (5 H, m), 7.06 - 7.15 (2 H, m), 6.80 - 6.89 (3 H, m), 6.52 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.37 (2 H, s), 3.55 - 3.63 (4 H, m), 3.02 - 3.11 (4 H, m), 1.49 (9 H, s)

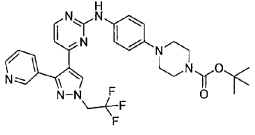
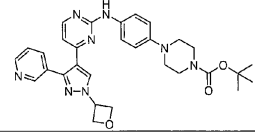
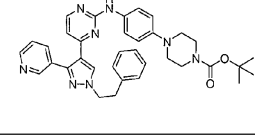
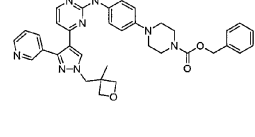
10

20

30

40

50

76	tert-ブチル 4-(4-((4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート		製造例 75	製造例 58	581.48	[M+H] ⁺	8.83 – 8.88 (1 H, m), 8.64 (1 H, dd, J=4.8, 1.5 Hz), 8.26 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.08 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.7, 2.1 Hz), 7.28 – 7.38 (3 H, m), 6.79 – 6.93 (3 H, m), 6.56 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.81 (2 H, q, J=8.2 Hz), 3.54 – 3.63 (4 H, m), 3.02 – 3.12 (4 H, m), 1.49 (9 H, s)
77	tert-ブチル 4-(4-((4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート		製造例 75	製造例 58			8.85 – 8.89 (1 H, m), 8.63 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.24 (1 H, d, J=5.1 Hz), 8.15 (1 H, s), 7.88 – 7.94 (1 H, m), 7.29 – 7.40 (3 H, m), 6.95 (1 H, s), 6.82 – 6.90 (2 H, m), 6.55 (1 H, d, J=5.1 Hz), 5.48 – 5.61 (1 H, m), 5.07 – 5.20 (4 H, m), 3.55 – 3.63 (4 H, m), 3.03 – 3.11 (4 H, m), 1.49 (9 H, s)
78	tert-ブチル 4-(4-((4-(1-フェネチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート		製造例 75	製造例 58	603.58	[M+H] ⁺	8.87 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.61 – 8.65 (1 H, m), 8.21 (1 H, d, J=4.9 Hz), 7.87 – 7.93 (1 H, m), 7.77 (1 H, s), 7.28 – 7.37 (6 H, m), 7.16 – 7.21 (2 H, m), 6.82 – 6.90 (3 H, m), 6.49 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.43 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.55 – 3.63 (4 H, m), 3.27 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.03 – 3.11 (4 H, m), 1.45 – 1.51 (9 H, m)
79	ベンジル 4-(4-((4-(1-(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート		製造例 75	製造例 65	617.35	[M+H] ⁺	

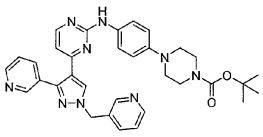
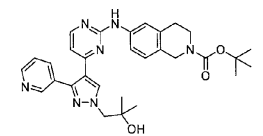
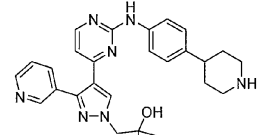
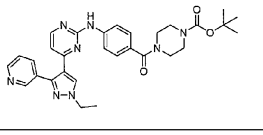
10

20

30

40

50

80	tert-ブチル 4-(4-((4-(3- (ピリジン- 3-イル)-1- (ピリジン- 3-イルメチ ル)-1H-ピラ ゾール-4-イル) ピリミジン- 2-イル)アミ ノ)フェニ ル)ピペラ ジン-1-カル ボキシラ- ート			製造例 合成文 献14	590. 73	[M+ H] ⁺	8.85 – 8.87 (1 H, m), 8.66 – 8.68 (1 H, m), 8.61 – 8.65 (2 H, m), 8.23 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.97 (1 H, s), 7.86 – 7.91 (1 H, m), 7.67 – 7.72 (1 H, m), 7.29 – 7.37 (4 H, m), 6.80 – 6.92 (3 H, m), 6.53 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.42 (2 H, s), 3.53 – 3.62 (4 H, m), 3.01 – 3.10 (4 H, m), 1.49 (9 H, s)
81	tert-ブチル 6-((4-(1-(2- ヒドロキシ 2-メチルプ ロピル)-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ)- 3,4-ジヒド ロイソキノ リン-2(1H)- カルボキシ ラ-ート			製造例 54	542. 68	[M+ H] ⁺	8.83–8.89 (1H, m), 8.60–8.64 (1H, m), 8.24–8.29 (1H, m), 8.04 (1H, s), 7.88–7.92 (1H, m), 7.29–7.35 (3H, m), 6.96–7.05 (2H, m), 6.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.52 (2H, br s), 4.18 (2H, s), 3.57–3.70 (2H, m), 2.73–2.83 (2H, m), 1.59 (9H,s), 1.50 (6H, s)
82	2-メチル-1- (4-(2-((4- (ピペリジン -4-イル)フ ェニル)アミ ノ)ピリミジ ン-4-イル)- 3-(ピリジン -3-イル)- 1H-ピラゾ ール-1-イル) プロパン-2- オール			製造例 53	470. 41	[M+ H] ⁺	8.83–8.87 (1H, m), 8.60–8.66 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.04 (1H, s), 7.91 (1H, dt, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.29–7.43 (3H, m), 7.10–7.13 (2H, m), 7.00 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.18 (2H, s), 3.15–3.24 (2H, m), 2.69–2.83 (2H, m), 2.68–2.72 (1H, m), 1.52–1.91 (4H, m), 1.26 (6H, s)
83	tert-ブチル 4-(4-((1-エ チル-4-(3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ)ベン ゾイル)ピペ ラジン-1-カル ボキシラ- ート			製造例 3	555. 51	[M+ H] ⁺	8.83 – 8.86 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.30 (1 H, d, J=4.9 Hz), 8.01 (1 H, s), 7.88 – 7.94 (1 H, m), 7.50 – 7.57 (2 H, m), 7.30 – 7.38 (3 H, m), 7.20 (1 H, s), 6.65 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.30 (2 H, q, J=7.5 Hz), 3.40 – 3.70 (8 H, m), 1.61 (3 H, t, J=7.6 Hz), 1.48 (9 H, s)

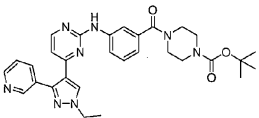
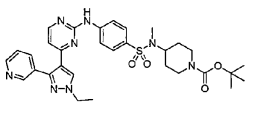
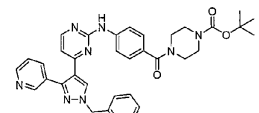
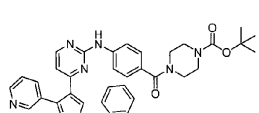
10

20

30

40

50

84	tert-ブチル 4-(3-((1-エ チル-4-(3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ) ベンゾイル) ピペラジン- 1-カルボキ シラート		製造例 83	製造例 3	555. 34	[M+ H] ⁺	8.83 – 8.86 (1 H, m), 8.63 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.26 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.10 (1 H, s), 7.88 – 7.93 (1 H, m), 7.79 – 7.82 (1 H, m), 7.49 – 7.55 (1 H, m), 7.28 – 7.39 (2 H, m), 7.15 (1 H, s), 6.99 – 7.05 (1 H, m), 6.60 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.29 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.34 – 3.86 (8 H, m), 1.61 (4 H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9 H, s)
85	tert-ブチル 4-((4-((4- (1-エチル- 4-(3-ピリジ ン-3-イル)- 1H-ピラゾー ル-4-イル) ピリミジン- 2-イル)アミ ノ)-N-メチ ルフェニル) スルホンア ミド)ピペリ ジン-1-カル ボキシラ ート		製造例 83	製造例 3 製造例 39	619. 21	[M+ H] ⁺	8.82 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.32 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.92 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.62 – 7.71 (4 H, m), 7.33 – 7.39 (2 H, m), 6.71 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.31 (2 H, q, J=7.3 Hz), 4.06 – 4.21 (2 H, m), 3.87 – 4.03 (1 H, m), 2.60 – 2.79 (5 H, m), 1.62 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.44 – 1.54 (4 H, m), 1.42 – 1.44 (9 H, m)
86	tert-ブチル 4-(4-((4-(1- ベンジル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ) ベンゾイル) ピペラジン- 1-カルボキ シラート		製造例 83	製造例 6	617. 27	[M+ H] ⁺	
87	tert-ブチル 4-(4-((4-(1- フェネチル- 3-(ピリジン -3-イル)- 1H-ピラゾー ル-4-イル) ピリミジン- 2-イル)アミ ノ)ベンゾイ ル)ピペラジ ン-1-カルボ キシラート		製造例 83	製造例 13	631. 52	[M+ H] ⁺	8.84 – 8.87 (1 H, m), 8.63 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.28 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.92 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.47 – 7.53 (2 H, m), 7.28 – 7.39 (6 H, m), 7.16 – 7.21 (3 H, m), 6.60 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.45 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.42 – 3.67 (8 H, m), 3.28 (2 H, t, J=7.3 Hz), 1.48 (9 H, s)

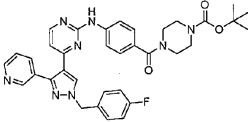
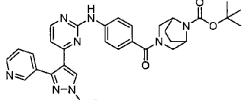
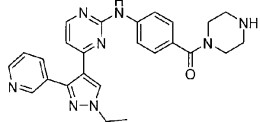
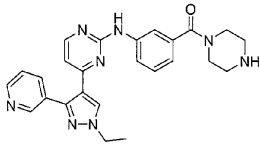
10

20

30

40

50

88	tert-ブチル 4-((4-(1- (4-フルオロ ベンジル)- 3-(ピリジン -3-イル)- 1H-ピラゾ ール-4-イル) ピリミジン- 2-イル)アミ ノ)ベンゾイ ル)ピペラジ ン-1-カルボ キシラート		製造例 83	製造例 7	635. 51	[M+ H] ⁺	8.85 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.63 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.29 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.89 – 7.94 (2 H, m), 7.46 – 7.52 (2 H, m), 7.28 – 7.40 (5 H, m), 7.07 – 7.17 (3 H, m), 6.64 (1 H, d, J=4.9 Hz), 5.38 (2 H, s), 3.38 – 3.70 (8 H, m), 1.48 (9 H, s)
89	tert-ブチル 3-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イ ル)アミノ) ベンゾイ ル)-3,8-ジ アザビクロ [3.2.1]オク タン-8-カル ボキシラ ート		製造例 83	製造例 3 合成文 献19	581. 51	[M+ H] ⁺	8.84 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.29 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.01 (1 H, s), 7.91 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.50 – 7.56 (2 H, m), 7.28 – 7.37 (3 H, m), 7.21 (1 H, s), 6.64 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.41 – 4.64 (2 H, m), 4.30 (2 H, d, J=7.6 Hz), 2.89 – 3.71 (4 H, m), 1.78 – 2.01 (4 H, m), 1.61 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.49 (9 H, s)
90	(4-((4-(1- エチル-3-(ピリジン-3- イル)-1H-ピ ラゾール-4- イル)ピリミ ジン-2-イル) アミノ)フェ ニル)(ピペ ラジン-1-イ ル)メタノン		製造例 83		455. 42	[M+ H] ⁺	8.83 – 8.85 (1 H, m), 8.61 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.29 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.01 (1 H, s), 7.88 – 7.93 (1 H, m), 7.50 – 7.55 (2 H, m), 7.29 – 7.37 (3 H, m), 7.23 (1 H, s), 6.64 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.29 (2 H, q, J=7.5 Hz), 3.46 – 3.76 (4 H, m), 2.79 – 2.95 (4 H, m), 1.60 (3 H, t, J=7.3 Hz)
91	(3-((4-(1- エチル-3-(ピリジン-3- イル)-1H-ピ ラゾール-4- イル)ピリミ ジン-2-イル) アミノ)フェ ニル)(ピペ ラジン-1-イ ル)メタノン		製造例 90	製造例 84	455. 25	[M+ H] ⁺	8.82 – 8.86 (1 H, m), 8.63 (1 H, dd, J=4.8, 1.5 Hz), 8.25 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.10 (1 H, s), 7.91 (1 H, dt, J=7.9, 1.8 Hz), 7.74 – 7.78 (1 H, m), 7.51 – 7.57 (1 H, m), 7.28 – 7.38 (2 H, m), 7.17 (1 H, s), 6.99 – 7.05 (1 H, m), 6.59 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.29 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.38 – 3.86 (4 H, m), 2.74 – 3.03 (4 H, m), 1.61 (3 H, t, J=7.3 Hz)

10

20

30

40

50

92	4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-メチル-N-(ピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド		製造例 90	製造例 85	519. 23	[M+ H] ⁺	8.78 – 8.83 (1 H, m), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.29 – 8.35 (1 H, m), 8.02 (1 H, s), 7.93 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.58 – 7.69 (5 H, m), 7.32 – 7.39 (1 H, m), 6.69 – 6.74 (1 H, m), 4.30 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.83 – 3.99 (1 H, m), 3.17 – 3.29 (2 H, m), 2.67 – 2.83 (5 H, m), 1.69 – 1.85 (2 H, m), 1.49 – 1.64 (5 H, m)
93	(4-((4-(1-フェネチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン		製造例 90	製造例 87	531. 46	[M+ H] ⁺	8.85 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.63 (1 H, d, J=4.7 Hz), 8.27 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.92 (1 H, dt, J=7.7, 1.9 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.45 – 7.52 (2 H, m), 7.28 – 7.39 (6 H, m), 7.16 – 7.21 (3 H, m), 6.59 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.45 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.67 (4 H, m, J=19.5 Hz), 3.27 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.80 – 3.01 (4 H, m)
94	(4-((4-(1-(4-フルオロベンジル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン		製造例 90	製造例 88	535. 43	[M+ H] ⁺	8.85 (1 H, dd, J=2.3, 0.7 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.28 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.89 – 7.96 (2 H, m), 7.46 – 7.51 (2 H, m), 7.27 – 7.39 (5 H, m), 7.21 (1 H, s), 7.07 – 7.15 (2 H, m), 6.63 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.38 (2 H, s), 3.44 – 3.82 (4 H, m), 2.82 – 3.01 (4 H, m)
95	(3,8-ジアザビスシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノン		製造例 90	製造例 89	481. 44	[M+ H] ⁺	8.82 – 8.85 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.29 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.01 (1 H, s), 7.91 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.49 – 7.55 (2 H, m), 7.28 – 7.38 (4 H, m), 6.64 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.29 (2 H, q, J=7.3 Hz), 2.78 – 3.72 (6 H, m), 1.64 – 2.15 (4 H, m), 1.60 (3 H, t, J=7.3 Hz)

10

20

30

40

50

96	N-(4-(1,4-ジ アゼパン-1- イル)フェニ ル)-4-(1-エ チル-3-(ピ リジン-3-イ ル)-1H-ピラ ゾール-4-イ ル)ピリミジ ン-2-アミン		製造例 90	製造例 60	441. 33	[M+ H] ⁺	8.86 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.19 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.87 – 7.95 (1 H, m), 7.27 – 7.34 (3 H, m), 6.78 (1 H, s), 6.61–6.67 (2 H, m), 6.47 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.50 – 3.61 (4 H, m), 3.01 – 3.07 (2 H, m), 2.81 – 2.87 (2 H, m), 1.85 – 1.95 (2 H, m), 1.59 (3 H, t, J=7.3 Hz)
97	2-メチル-1- (4-(2-((4- (ピペラジン -1-イル)フ ェニル)アミ ノ)ピリミジ ン-4-イル)- 3-(ピリジン -3-イル)- 1H-ピラゾ ール-1-イル) プロパン-2- オール		製造例 90	製造例 66	471. 42	[M+ H] ⁺	8.84 – 8.87 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.23 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.28 – 7.37 (3 H, m), 6.94 (1 H, s), 6.83 – 6.89 (2 H, m), 6.55 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.17 (2 H, s), 3.02 – 3.13 (8 H, m), 1.28 (6 H, s)
98 実施 例 163 と同 じ	N-(4-(8-ア ザビシクロ [3.2.1]オク タン-3-イ ル)フェニ ル)-4-(1-エ チル-3-(ピ リジン-3-イ ル)-1H-ピラ ゾール-4-イ ル)ピリミジ ン-2-アミン		製造例 90	製造例 67	452. 49	[M+ H] ⁺	8.83 – 8.87 (1 H, m), 8.58 – 8.62 (1 H, m), 8.21 – 8.28 (1 H, m), 7.98 – 8.02 (1 H, m), 7.86 – 7.93 (1 H, m), 7.29 – 7.46 (4 H, m), 7.15 – 7.25 (2 H, m), 6.55 – 6.61 (1 H, m), 4.21 – 4.35 (2 H, m), 3.94 – 4.09 (2 H, m), 2.89 – 3.27 (1 H, m), 2.48 – 2.64 (1 H, m), 1.95 – 2.31 (5 H, m), 1.68 – 1.86 (2 H, m), 1.54 – 1.62 (3 H, m)
99	N-(4-(アゼ チジン-3-イ ルオキシ)フ ェニル)-4- (1-(2-メト キシエチ ル)-3-(ピリ ジン-3-イ ル)-1H-ピラ ゾール-4-イ ル)ピリミジ ン-2-アミン		製造例 90	製造例 52	444. 56	[M+ H] ⁺	8.82–8.86(1H, m), 8.60(1H, dd, J=4.6, 1.5 Hz), 8.22(1H, d, J=5.2 Hz), 8.04(1H, s), 7.89(1H, dt, J=7.9, 1.9 Hz), 7.32(2H, d, J=9.0 Hz), 6.90(1H, s), 6.65(2H, d, J=9.0 Hz), 6.57(2H, d, J=5.1 Hz), 4.90–5.02(1H, m), 4.37(2H, t, J=5.3 Hz), 3.75–3.98(6H, m), 3.39(3H, s)

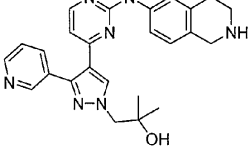
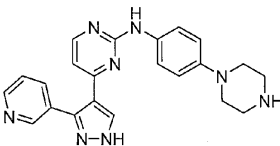
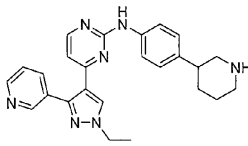
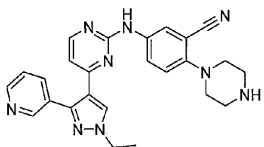
10

20

30

40

50

100	2-メチル-1-(3-(ピリジン-3-イル)-4-(2-((1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール		製造例 90	製造例 81	442. 53	[M+ H] ⁺	8.83-8.89 (1H, m), 8.60-8.66 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.04 (1H, s), 7.90 (1H, dt, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.19-7.30 (3H, m), 6.87-6.97 (2H, m), 6.58 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.17 (2H, s), 3.98 (2H, s), 3.13 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.76 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.28 (6H, s)
101	N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		製造例 90	製造例 58	399. 42	[M+ H] ⁺	CD3OD 8.71 - 8.73 (1 H, m), 8.49 (1 H, dd, J=5.1, 1.5 Hz), 8.24 - 8.28 (2 H, m), 8.01 (1 H, dt, J=8.2, 1.9 Hz), 7.39 - 7.44 (1 H, m), 7.23 (2 H, d, J=9.2 Hz), 6.73 - 6.83 (3 H, m), 3.04 - 3.10 (4 H, m), 2.97 - 3.02 (4 H, m)
102	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-3-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		製造例 90	製造例 138	426	[M+ H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.40-7.43 (2H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.06 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.24-3.26 (2H, m), 3.00-3.03 (1H, m), 2.66-2.76 (3H, m), 2.00-2.02 (1H, m), 1.63-1.83 (2H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz)
103	5-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル		製造例 90	製造例 140	452	[M+ H] ⁺	8.60-8.61 (1H, m), 8.35-8.38 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.88-7.92 (1H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 6.64-6.68 (3H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.04-3.08 (4H, m), 2.60-2.64 (4H, m), 1.46 (3H, t, J = 7.3 Hz)

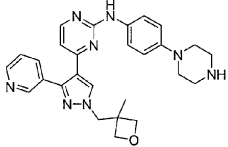
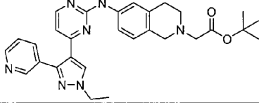
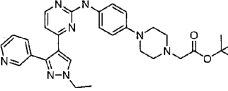
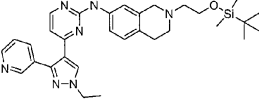
10

20

30

40

50

104	4-(1-((3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン			製造例 79	483	[M+H] ⁺	8.84 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.60 – 8.63 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.94 (1 H, s), 7.87 (1 H, dt, J=7.8, 1.9 Hz), 7.28 – 7.38 (3 H, m), 7.06 (1 H, s), 6.82 – 6.90 (2 H, m), 6.53 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.76 (2 H, d, J=6.3 Hz), 4.46 (2 H, d, J=6.3 Hz), 4.42 (2 H, s), 3.01 – 3.12 (8 H, m), 1.36 (3 H, s)
105	tert-ブチル 2-(6-((4-(1-エチル-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセタート			実施例 168	512.40	[M+H] ⁺	8.84–8.88 (1H, m), 8.63–8.60 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.00 (1H, s), 7.89 (1H, dt, J = 8.1, 1.6), 7.21–7.34 (3H, m), 6.90–6.94 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.76 (2H, s), 3.32 (2H, s), 2.84–2.93 (4H, m), 1.52–1.62 (3H, m), 1.50 (9H, s)
106	tert-ブチル 2-(4-((4-(1-エチル-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセタート		製造例 105	実施例 151	541.51	[M+H] ⁺	8.84–8.88 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.21 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.99 (1H, s), 7.89 (1H, dt, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.28–7.39 (3H, m), 6.84–6.94 (3H, m), 6.52 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.16–3.25 (6H, m), 2.73–2.83 (4H, m), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.49 (9H, s).
107	2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-N-(4-(1-エチル-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン			実施例 169	556.26	[M+H] ⁺	8.69 – 8.85 (1 H, m), 8.44 – 8.60 (1 H, m), 8.14 (1 H, d, J=4.9 Hz), 7.91 (1 H, s), 7.74 – 7.87 (1 H, m), 7.06 – 7.29 (4 H, m), 6.79 – 6.97 (1 H, m), 6.45 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.18 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.77 (2 H, t, J=6.4 Hz), 3.58 (2 H, s), 2.69 – 2.81 (4 H, m), 2.62 (2 H, t, J=6.3 Hz), 1.50 (3 H, t, J=7.3 Hz), 0.83 (9 H, s), 0.00 (6 H, s)

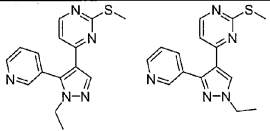
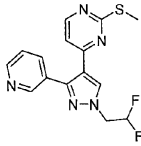
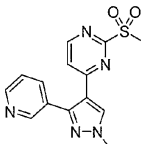
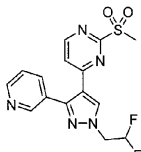
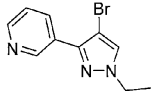
10

20

30

40

50

108	4-(1-エチル-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン			製造例 15	298	[M+H] ⁺ 4-(1-エチル-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン 8.75-8.77 (1H, m), 8.65-8.66 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.13 (1H, s), 7.69-7.73 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.03 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.10 (3H, s), 1.39-1.41 (3H, m) 4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン 8.79-8.81 (1H, m), 8.63-8.66 (1H, m), 8.31 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.08 (1H, s), 7.85-7.89 (1H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.42 (3H, s), 1.57-1.63 (3H, m)
109	4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン		製造例 108	製造例 16	334	[M+H] ⁺ 8.80 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.66 (1H, dd, J = 4.6, 1.6 Hz), 8.35 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.14 (1H, s), 7.84-7.88 (1H, m), 7.35-7.39 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.99-6.43 (1H, m), 4.51-4.62 (2H, m), 2.40 (3H, s)
110	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルスルホニル)ピリミジン			製造例 108	330	[M+H] ⁺ 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.68-8.70 (1H, m), 8.63 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.28 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.27 (1H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.24 (3H, s), 1.61 (3H, t, J = 7.3 Hz)
111	4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルスルホニル)ピリミジン		製造例 110	製造例 109	366	[M+H] ⁺ 8.79 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.44-8.46 (1H, m), 8.25-8.28 (2H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 5.99-6.43 (1H, m), 4.54-4.65 (2H, m), 3.29 (3H, s)
112	3-(4-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン			合成文 献20	252	[M+H] ⁺ 9.14 (1H, dd, J = 2.4, 1.1 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 8.17-8.21 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.33-7.38 (1H, m), 4.17-4.25 (2H, m), 1.51-1.56 (3H, m)

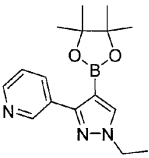
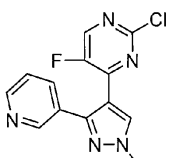
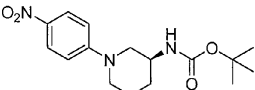
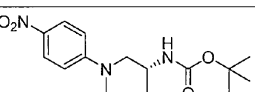
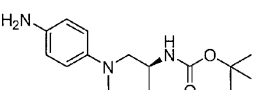
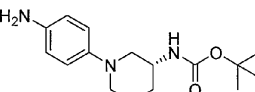
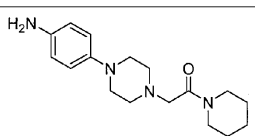
10

20

30

40

50

113	3-(1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン			製造例 112	300	[M+H] ⁺	9.17 (1H, dd, J = 2.4, 1.1 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.22-8.26 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.27-7.32 (1H, m), 4.18-4.27 (2H, m), 1.51-1.57 (3H, m), 1.32 (12H, s)
114	2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロピリミジン			製造例 113	304	[M+H] ⁺	8.79-8.80 (1H, m), 8.60-8.64 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.08-8.14 (1H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 4.28-4.36 (2H, m), 1.61 (3H, t, J = 7.3 Hz)
115	tert-ブチル(S)-(1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-3-イル)カルバマート				322	[M+H] ⁺	8.08-8.14 (2H, m), 6.82-6.88 (2H, m), 4.57-4.59 (1H, m), 3.55-3.85 (3H, m), 3.14-3.27 (2H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 1.60-1.88 (3H, m), 1.46 (9H, s)
116	tert-ブチル(R)-(1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-3-イル)カルバマート		製造例 115		322	[M+H] ⁺	8.08-8.14 (2H, m), 6.82-6.88 (2H, m), 4.58-4.60 (1H, m), 3.55-3.85 (3H, m), 3.10-3.27 (2H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 1.63-1.88 (3H, m), 1.46 (9H, s)
117	tert-ブチル(S)-(1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-3-イル)カルバマート			製造例 115	292	[M+H] ⁺	6.77-6.83 (2H, m), 6.61-6.66 (2H, m), 5.02-5.04 (1H, m), 3.86-3.88 (1H, m), 3.42-3.44 (2H, m), 2.86-3.14 (4H, m), 1.64-1.86 (4H, m), 1.46 (9H, s)
118	tert-ブチル(R)-(1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-3-イル)カルバマート		製造例 117	製造例 116	292	[M+H] ⁺	6.78-6.83 (2H, m), 6.61-6.67 (2H, m), 5.02-5.04 (1H, m), 3.86-3.88 (1H, m), 3.42-3.44 (2H, m), 2.86-3.14 (4H, m), 1.50-1.87 (4H, m), 1.46 (9H, s)
119	2-(4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン				303	[M+H] ⁺	6.78-6.82 (2H, m), 6.63-6.67 (2H, m), 3.41-3.53 (5H, m), 3.22 (2H, s), 3.05-3.08 (4H, m), 2.64-2.68 (4H, m), 1.57-1.64 (7H, m)

10

20

30

40

50

120	tert-ブチル 4-(4-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ) フェノキシ シ)-3-フル オロピペリ ジン-1-カル ボキシラート		製造例 3	560	[M+ H] ⁺	8.84 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.60-8.62 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.98 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.34- 7.40 (2H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.87-6.90 (2H, m), 6.56 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.83-4.86 (0.5H, m), 4.66-4.69 (0.5H, m), 4.34-4.45 (1H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.01-4.11 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 3.37-3.51 (1H, m), 3.19- 3.23 (1H, m), 2.01-2.09 (1H, m), 1.79-1.86 (1H, m), 1.57-1.62 (3H, m), 1.48 (9H, s)	
121	tert-ブチル 4-(4-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ) フェニル)ピ ペラジン-1- カルボキシ ラート		製造例 3 合成文 献14	527	[M+ H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.60- 8.62 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.98 (1H, s), 7.87-8.91 (1H, m), 7.28- 7.38 (3H, m), 6.90 (1H, s), 6.84-6.90 (2H, m), 6.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 3.57-3.61 (4H, m), 3.57-3.61 (4H, m), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.49 (9H, s)	
122	tert-ブチル 4-(3-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ) フェノキシ) ピペラジン- 1-カルボキシ ラート		製造例 121	製造例 3 合成文 献21	542	[M+ H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J = 4.6, 1.6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.03 (1H, s), 7.88-7.93 (1H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.14- 7.20 (1H, m), 7.02-7.06 (2H, m), 6.55-6.60 (2H, m), 4.43-4.50 (1H, m), 4.24- 4.32 (2H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 3.30-3.39 (2H, m), 1.90-1.93 (2H, m), 1.79- 1.80 (2H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.47 (9H, s)
123	tert-ブチル 4-(4-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ)- 2-フルオロ フェニル)ピ ペラジン-1- カルボキシ ラート		製造例 121	製造例 3 合成文 献22	545	[M+ H] ⁺	8.82-8.83 (1H, m), 8.61 (1H, d, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.31- 7.36 (1H, m), 7.00-7.04 (1H, m), 6.95 (1H, s), 6.81-6.87 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.25-4.33 (2H, m), 3.60 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.96-3.00 (4H, m), 1.57- 1.63 (3H, m), 1.49 (9H, s)

10

20

30

40

50

124	tert-ブチル 7-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシラート		製造例 121	製造例 3	498	[M+H] ⁺	8.83-8.41 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 1.6, 4.9 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.11 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.86-7.91 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 1.9, 8.4 Hz), 7.00 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 3.68-3.73 (2H, m), 2.71-2.76 (2H, m), 1.89-1.94 (2H, m), 1.56-1.62 (3H, m), 1.52 (9H, s)
125	tert-ブチル 6-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート		製造例 121	製造例 3 合成文献 13	498	[M+H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.28-7.34 (3H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.53 (2H, s), 4.24-4.33 (2H, m), 3.62-3.64 (2H, m), 2.77-2.79 (2H, m), 1.58-1.63 (3H, m), 1.50 (9H, s)
126	tert-ブチル 7-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート		製造例 121	製造例 3	498	[M+H] ⁺	8.84 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 4.9, 2.2 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.24-7.25 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.55 (2H, s), 4.25-4.33 (2H, m), 3.62-3.66 (2H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.50 (9H, s)
127	tert-ブチル 7-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[d]アゼピン-3-カルボキシラート		製造例 121	製造例 3 合成文献 23	512	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.61-8.63 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88-7.93 (1H, m), 7.29-7.36 (3H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24-4.33 (2H, m), 3.54-3.56 (4H, m), 2.85-2.87 (4H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.50 (9H, s)

10

20

30

40

50

128 製造例67 と同じ	tert-ブチル 3-(4-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ)フェ ニル)-8-アザ ピシクロ[3.2.1] オクタン-8- カルボキシラ ート		製造例 121	製造例 3 合成文 献17	552	[M+ H] ⁺	8.84-8.86 (1H, m), 8.60- 8.61 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.00 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.39- 7.42 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.07-7.14 (3H, m), 6.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24- 4.32 (4H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 2.46-2.50 (1H, m), 2.00- 2.02 (2H, m), 1.74-1.81 (4H, m), 1.54-1.60 (3H, m), 1.48 (9H, s)
129	tert-ブチル 4-(4-((4-(1- (2,2-ジフル オロエチル)- 3-(ピリ ジン-3-イル)- 1H-ピラ ゾール-4-イル) ピリミジン- 2-イル)ア ミノ)フェ ニル)ピペラ ジン-1-カル ボキシラート		製造例 121	製造例 11 合成文 献14	563	[M+ H] ⁺	8.85 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.62-8.64 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.04 (1H, s), 7.86-7.90 (1H, m), 7.30- 7.35 (4H, m), 6.90 (1H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.9 Hz), 5.99-6.54 (1H, m), 4.56 (2H, m), 3.57-3.61 (4H, m), 3.05-3.09 (4H, m), 1.49 (9H, s)
130	tert-ブチル 4-(5-((4-(1- (2,2-ジフル オロエチル)- 3-(ピリ ジン-3-イル)- 1H-ピラ ゾール-4-イル) ピリミジン- 2-イル)ア ミノ)ピリ ジン-2-イル) ピペラジ ン-1-カルボ キシラート		製造例 121	製造例 11	564	[M+ H] ⁺	8.82-8.83 (1H, m), 8.61- 8.63 (1H, m), 8.23-8.25 (2H, m), 8.04 (1H, s), 7.85-7.89 (1H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 6.90 (1H, s), 6.57 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.99-6.43 (1H, m), 4.50- 4.62 (2H, m), 3.45-3.58 (8H, m), 1.49 (9H, s)
131	tert-ブチル 4-(4-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)-5- フルオロピ リミジン-2- イル)アミ ノ)フェニ ル)ピペラジ ン-1-カルボ キシラート		製造例 121	製造例 114 合成文 献14	545	[M+ H] ⁺	8.87-8.88 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.85- 7.89 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 6.71-6.75 (3H, m), 4.26- 4.34 (2H, m), 3.56-3.60 (4H, m), 3.02-3.06 (4H, m), 1.57-1.63 (3H, m), 1.49 (9H, s)

10

20

30

40

50

132	tert-ブチル 4-(4-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ)- 2,6-ジフル オロフェニ ル)ピペラジ ン-1-カルボ キシラート		製造例 121	製造例 3 合成文 献 24	563	[M+ H] ⁺	
133	tert-ブチル 4-(5-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ)- ピリジン-2- イル)ピペラ ジン-1-カル ボキシラート		製造例 121	製造例 3	528	[M+ H] ⁺	8.84 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.59-8.61 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.86-7.90 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.27- 7.32 (1H, m), 6.82 (1H, s), 6.54-6.59 (2H, m), 4.23- 4.31 (2H, m), 3.54-3.57 (4H, m), 3.44-3.48 (4H, m), 1.56-1.62 (3H, m), 1.49 (9H, s)
134	tert-ブチル 4-(4-(4-((4- (1-エチル- 3-(ピリジン -3-イル)- 1H-ピラゾ ール-4-イル) ピリミジン- 2-イル)アミ ノ)フェニ ル)-1H-ピラ ゾール-1-イ ル)ピペリジ ン-1-カルボ キシラート			製造例 3	592	[M+ H] ⁺	8.85-8.87 (1H, m), 8.59- 8.62 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.00 (1H, s), 7.87-7.92 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.10 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.25-4.33 (5H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 2.16-2.19 (1H, m), 1.93- 2.04 (2H, m), 1.58-1.63 (3H, m), 1.49 (9H, s)
135	N-(4-(4-(オ キセタン-3- イル)ピペラ ジン-1-イ ル)フェニ ル)-4-(3-(ピ リジン-3-イ ル)-1H-ピラ ゾール-4-イ ル)ピリミジ ン-2-アミン		製造例 121	製造例 2 合成文 献 25	455	[M+ H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.64- 8.66 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.15 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.31- 7.35 (3H, m), 6.83-6.91 (3H, m), 6.60 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.65-4.74 (4H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 3.17- 3.21 (4H, m), 2.50-2.54 (4H, m)

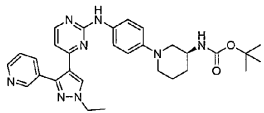
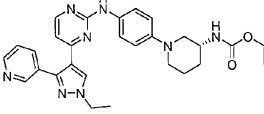
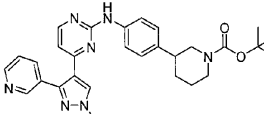
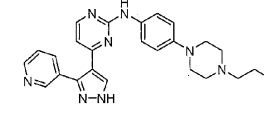
10

20

30

40

50

136	tert-ブチル (S)-(1-(4- ((4-(1-エチ ル-3-(ピリ ジン-3-イ ル)-1H-ピラ ゾール-4-イ ル)ピリミジ ン-2-イル) アミノ)フェ ニル)ピペリ ジン-3-イ ル)カルバマ ート		製造例 121	製造例 3 製造例 117	541	[M+ H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60- 8.63 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.99 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.29- 7.37 (3H, m), 6.85-6.89 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.31-4.33 (1H, m), 4.24- 4.32 (2H, m), 3.90-3.92 (1H, m), 3.25-3.27 (1H, m), 2.96-3.07 (3H, m), 1.72- 1.80 (3H, m), 1.57-1.62 (4H, m), 1.47 (9H, s)
137	tert-ブチル (R)-(1-(4- ((4-(1-エチ ル-3-(ピリ ジン-3-イ ル)-1H-ピラ ゾール-4-イ ル)ピリミジ ン-2-イル) アミノ)フェ ニル)ピペリ ジン-3-イ ル)カルバマ ート		製造例 121	製造例 3 製造例 118	541	[M+ H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60- 8.63 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.99 (1H, s), 7.87-7.99 (1H, m), 7.34- 7.37 (2H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 6.90 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.51 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.95-4.97 (1H, m), 4.24-4.32 (2H, m), 3.87-3.89 (1H, m), 3.26- 3.28 (1H, m), 2.92-3.07 (3H, m), 1.72-1.85 (3H, m), 1.53-1.60 (3H, m), 1.47 (9H, s)
138	tert-ブチル 3-(4-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イ ル)アミノ) フェニル)ピ ペリジン-1- カルボキシ ラート		製造例 121	製造例 3 合成文 献26	526	[M+ H] ⁺	8.84-8.86 (1H, m), 8.60- 8.63 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.00 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.00 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.25- 4.33 (2H, m), 4.13-4.17 (2H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 2.63-2.73 (3H, m), 1.64- 1.99 (3H, m), 1.57-1.63 (3H, m), 1.47 (9H, m)
139	N-(4-(4-(2- メトキシエ チル)ピペラ ジン-1-イ ル)フェニ ル)-4-(3-(ピ リジン-3-イ ル)-1H-ピラ ゾール-4-イ ル)ピリミジ ン-2-アミン		製造例 121	製造例 2			8.85-8.86 (1H, m), 8.64- 8.66 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.15 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.29- 7.35 (3H, m), 6.87 (1H, s), 6.84 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.59 (1H, d, J = 5.4 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.38 (3H, s), 3.16-3.20 (4H, m), 2.64-2.70 (6H, m)

10

20

30

40

140	tert-ブチル 4-(2-シアノ -4-((4-(1-エ チル-3-(ピ リジン-3-イル) -1H-ピラ ゾール-4-イル) ピリミジン -2-イル) アミノ)フェ ニル)ピペラ ジン-1-カル ボキシラート		製造例 121	製造例 3 合成文 献27	552	[M+ H] ⁺	
141	tert-ブチル 4-(4-((4-(1-エ チル-3-(ピリ ジン-3-イル)- 1H-ピラゾ ール-4-イル) ピリミジン- 2-イル)アミ ノ)-2-メチ ルフェニル) ピペラジン- 1-カルボキ シラート		製造例 121	製造例 3 合成文 献12	541	[M+ H] ⁺	8.85 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.60-8.62 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.00 (1H, s), 7.87-7.92 (1H, m), 7.29- 7.36 (3H, m), 6.91 (2H, d, J = 4.9 Hz), 6.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 3.56 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80-2.83 (4H, m), 2.29 (3H, s), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.49 (9H, s)
142	tert-ブチル 4-(3-((4-(1- エチル-3-(ピ リジン-3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ)フェ ニル)ピペラ ジン-1-カル ボキシラート		製造例 121	製造例 3 合成文 献28	527	[M+ H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.60- 8.63 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.03 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.30- 7.35 (1H, m), 7.25-7.26 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.14-7.20 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.00- 7.03 (1H, m), 6.60-6.63 (1H, m), 6.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.23-4.31 (2H, m), 3.14- 3.18 (4H, m), 3.01-3.06 (4H, m), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.80 (9H, s)
143	tert-ブチル 4-(4-((4-(1- エチル-3-(ピ リジン-3-イル)-1H- ピラゾール- 4-イル)ピリ ミジン-2-イル) アミノ)フェ ネチル)ピペ ラジン-1-カル ボキシラート		製造例 121	製造例 3 合成文 献29	555	[M+ H] ⁺	8.84-8.52 (1H, m), 8.60- 8.62 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.00 (1H, s), 7.87-7.92 (1H, m), 7.39 (2H, J = 8.6 Hz), 7.29-7.35 (1H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.27-4.32 (2H, m), 3.45-3.49 (4H, m), 2.74-2.77 (2H, m), 2.58- 2.62 (2H, m), 2.45-2.49 (4H, m), 1.47-1.60 (3H, m), 1.46 (9H, s)

10

20

30

40

50

144	N-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		製造例 121	製造例 2 合成文 献30	453	[M+ H] ⁺	
145	N-(4-プロモフェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		製造例 121	製造例 3	421	[M+ H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.59-8.62 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.28-7.40 (5H, m), 6.61 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 1.57-1.62 (3H, m)
146	N-(4-(3-プロモ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		製造例 121	製造例 3 合成文 献31	488	[M+ H] ⁺	8.43-8.50 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.00 (1H, s), 7.89-7.92 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.29-7.36 (1H, m), 7.16 (1H, s), 6.68 (1H, d, J 5.1 Hz), 4.26-4.34 (2H, m), 1.59-1.64 (3H, m)
147	tert-ブチル 4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート		製造例 121	製造例 3 合成文 献12	526	[M+ H] ⁺	8.85 (1H, dd, J = 2.2, 0.8 Hz), 8.60-8.63 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.00 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.25-4.33 (4H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 1.79-1.83 (2H, m), 1.58-1.63 (5H, m), 1.49 (9H, s)
148	2-(6-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチルアセタート			実施例 168 合成文 献50	498	[M+ H] ⁺	8.86 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 4.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.99 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, s), 7.29-7.33 (2H, m), 6.96-7.06 (2H, m), 6.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.81 (2H, s), 4.68 (1H, s), 4.50 (1H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.80-3.84 (1H, m), 3.59 (1H, t, J = 7.3 Hz), 2.80-2.87 (2H, m), 2.20 (3H, s), 1.60 (3H, t, J = 7.0 Hz)

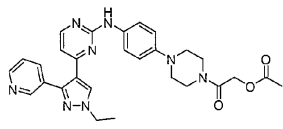
10

20

30

40

50

149	2-(4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル アセタート		製造例 148	実施例 151 合成文 献 50	527	[M+ H] ⁺	8.84-8.86 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.86-7.91 (1H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.26-7.33 (1H, m), 6.83-6.90 (3H, m), 6.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.78 (2H, s), 4.24-4.32 (2H, m), 3.78-3.80 (2H, m), 3.55-3.57 (2H, m), 3.12-3.14 (4H, m), 2.20 (3H, s), 1.58-1.62 (3H, m)
-----	---	---	------------	---------------------------	-----	------------------------	--

10

【0204】

実施例 1

4-ニトロベンゾイル クロリド (167 mg)、1-(tert-ブチル)ピペラジン (142 mg)、トリエチルアミン (1.0 mL) 及びジクロロメタン (10 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製して(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)(4-ニトロフェニル)メタノン (246 mg) を無色粉末として得た。

(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)(4-ニトロフェニル)メタノン (240 mg)、5% Pd/C (40 mg) 及びメタノール (15 mL) の混合物を、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製して(4-アミノフェニル)(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)メタノン (205 mg) を無色粉末として得た。

20

(4-アミノフェニル)(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)メタノン (157 mg)、2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 3、143 mg)、リン酸カリウム (318 mg) 及び1,4-ジオキサン (5 mL) の混合物を減圧と窒素置換を繰り返して脱気した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (46 mg) 及び4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (87 mg) を加え、100℃で16時間攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール-アンモニア水) で精製して(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノン (152 mg) を無色固体として得た。

30

【0205】

実施例 2

2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 3、71 mg)、(4-アミノフェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン (合成文献32、61 mg)、リン酸カリウム (106 mg) 及び1,4-ジオキサンの混合物を減圧と窒素置換を繰り返して脱気した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (23 mg) 及び4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (43 mg) を加え、100℃で14時間攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製して(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン (35 mg) を無色固体として得た。

40

【0206】

実施例 3

(4-アミノフェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノンの代わりに(4-アミノフェニル)(4-(4-フ

50

ルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メタノン (合成文献33) を用い、実施例2と同様にして4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メタノンを得た。

【0207】

実施例4

(4-アミノフェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノンの代わりに4-アミノ-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド (合成文献34) を用い、実施例2と同様にして4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミドを得た。

【0208】

実施例7

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (製造例74) 及び2-クロロ-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン (合成文献35) を用い、実施例2と同様にしてN-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-アミンを得た。

【0209】

実施例8

2-クロロ-4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例12、43 mg)、2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン (合成文献36、22 mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (3.3 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド (21 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (2.5 mg) 及び1,4-ジオキサン (0.8 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下、100℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製して2-メチル-N-(4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン (7.3 mg) 得た。

【0210】

実施例12

4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (合成文献37、156 mg)、1-ブロモ-2-メトキシエタン (158 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (108 mg) 及びアセトニトリル (4 mL) の混合物を室温で終夜、次いでマイクロ波照射下、100℃で15分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製して1-(2-メトキシエチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (140 mg) を得た。

1-(2-メトキシエチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (140 mg) 及びエタノール (8 mL) の混合物に10% Pd/C (56 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮して4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)アニリン (129 mg) を得た。

4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)アニリン (9.0 mg)、2-クロロ-4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例12、12 mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.93 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド (5.8 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.7 mg) 及び1,4-ジオキサン (0.8 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下、100℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン-メタノール-アンモニア水) で精製してN-(4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (3.94 mg) を得た。

【0211】

実施例14

10

20

30

40

50

2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン（製造例3）及び4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アニリン（合成文献38）を用い、実施例8と同様にして4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0212】

実施例15

2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン（製造例3、109 mg）、4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリン（合成文献25、103 mg）及びメタノール（1 mL）の混合物を、密閉容器中、100℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製して4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン（82 mg）を黄色固体として得た。

【0213】

実施例16

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)アニリン（OTAVA chemicals製）を用い、実施例15と同様にして4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0214】

実施例17

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)アニリン（OTAVA chemicals製）を用い、実施例15と同様にして4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0215】

実施例19

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)アニリン（BePharm Ltd.製）を用い、実施例15と同様にしてN-(4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0216】

実施例20

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペラジン-1-イル)アニリン（合成文献39）を用い、実施例15と同様にして4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0217】

実施例21

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（109 mg）、tert-ブチル 2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート（BePharm Ltd.製、175 mg）、炭酸カリウム（214 mg）及びDMF（4 mL）の混合物を、80℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、酢酸エチルを加え、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮してtert-ブチル 7-(4-ニトロフェニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート（226 mg）を得た。

このものとジクロロメタン（5 mL）の混合物に、氷冷下、トリフルオロ酢酸（370 mg）を加え、室温で終夜撹拌した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール-アンモニア水）で精製し、7-(4-ニトロフェニル)-

10

20

30

40

50

2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン (147 mg) を黄色固体として得た。

7-(4-ニトロフェニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン (50 mg)、トリエチルアミン (23 mg) 及びジクロロメタン (1 mL) の混合物に塩化アセチル (16 mg) を加えて、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタンを加え、水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、1-(7-(4-ニトロフェニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)エタン-1-オン (35 mg) を得た。

このものにエタノール (3 mL) 及び5% Pd/C (4 mg) を順次加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、1-(7-(4-アミノフェニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)エタン-1-オンを含む褐色固体 (30 mg) を得た。

10

このものに2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例3、30 mg) 及びメタノール (1.0 mL) を加え、100°Cで終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) 及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で順次精製し、1-(7-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)エタン-1-オン (27 mg) を黄色固体として得た。

【0218】

実施例22

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに4-モルホリノアニリン (東京化成工業製) を用い、実施例15と同様にして4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-モルホリノフェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

20

【0219】

実施例24

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)アニリン (Enamine製) を用い、実施例15と同様にしてN-(3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0220】

実施例25

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに4-(2-モルホリノエトキシ)アニリン (Maybridge製) を用い、実施例15と同様にしてN-(4-(2-モルホリノエチル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。

30

【0221】

実施例26

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに4-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリン (合成文献40) を用い、実施例15と同様にして4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

40

【0222】

実施例27

4-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール (Combi-Blocks製、963 mg)、ヨードエタン (0.532 mL)、炭酸カリウム (1.41 g) 及びDMF (10 mL) の混合物を60°Cで9時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製して1-エチル-4-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール (752 mg) を赤褐色固体として得た。

1-エチル-4-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール (750 mg)、エタノール (5 mL) 及びTHF (5 mL) の混合物に5% Pd/C (200 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌

50

した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮して4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン (637 mg) を得た。

2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 3、136 mg)、4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン (107 mg) 及びメタノール (1 mL) の混合物を、密閉容器中、90℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール) で精製し、N-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (66 mg) を淡赤色固体として得た。

【0223】

実施例 30

4-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール (Combi-Blocks製、110 mg)、10% Pd/C (11 mg) 及びメタノール (5 mL) の混合物を、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、4-(1H-ピラゾール-4-イル)アニリン (90 mg) を褐色固体として得た。

4-(1H-ピラゾール-4-イル)アニリン (77 mg)、2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 3、115 mg) 及びメタノール (0.5 mL) の混合物を、90℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール) で精製し、N-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (61 mg) を黄色固体として得た。

【0224】

実施例 32

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)アニリン (合成文献41) を用い、実施例 15 と同様にしてN-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0225】

実施例 34

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (Apollo Scientific製) を用い、実施例 15 と同様にして4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0226】

実施例 35

2-クロロ-4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 5) 及び4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (Apollo Scientific製) を用い、実施例 15 と同様にして4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0227】

実施例 38

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリン (Ark Pharm, Inc製) を用い、実施例 15 と同様にしてN-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0228】

実施例 39

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (282 mg)、3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール (194 mg)、炭酸カリウム (552 mg) 及びDMF (6 mL) の混合物を、80℃で終夜撹拌した。

10

20

30

40

50

反応混合物を室温に冷却した後、酢酸エチルを加え、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、3,5-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール (330 mg) を得た。

このものにエタノール (8 mL) 及び5% Pd/C (60 mg) を順次加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリン (273 mg) を無色固体として得た。

4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリン (109 mg)、2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例3、150 mg) 及び酢酸 (1.0 mL) の混合物を、100℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製し、N-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (34 mg) を黄色固体として得た。

【0229】

実施例40

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに3-((ジメチルアミノ)メチル)アニリン (Enamine製) を用い、実施例15と同様にしてN-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0230】

実施例41

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに3-(モルホリノメチル)アニリン (Matrix Scientific製) を用い、実施例15と同様にして4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(モルホリノメチル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0231】

実施例43

1-(2-ブromoエチル)-4-ニトロベンゼン (Alfa Aesar製、310 mg)、1-(2-メトキシエチル)ピペラジン (225 mg)、炭酸カリウム (227 mg) 及びDMF (1.5 mL) の混合物を、90℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、酢酸エチルを加え、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、1-(2-メトキシエチル)-4-(4-ニトロフェネチル)ピペラジン (387 mg) を得た。

このものにメタノール (5 mL) 及び10% Pd/C (40 mg) を順次加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、4-(2-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)エチル)アニリン (341 mg) を褐色固体として得た。

4-(2-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)エチル)アニリン (111 mg)、2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例3、100 mg) 及び酢酸 (1.0 mL) の混合物を、90℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製して4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(2-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)エチル)フェニル)ピリミジン-2-アミン (23 mg) を黄色油状物として得た。

【0232】

実施例45

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに3-フルオロ-4-(メチルピペリジン-4-イル)アニリン (合成文献42) を用い、実施例15と同様にして4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-フルオロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0233】

実施例47

10

20

30

40

50

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン（合成文献43）を用い、実施例15と同様にして4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0234】

実施例49

2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン（製造例3、103 mg）、4-(ピペリジン-1-イル)アニリン（86 mg）の混合物を、100℃で終夜攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製し、4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン（66 mg）を褐色油状物として得た。

【0235】

実施例50

3-フェニルピロリジン（Apollo Scientific製、300 mg）、1-ブromo-2-メトキシエタン（0.230 mL）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.532 mL）及びアセトニトリル（3 mL）の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えた後、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製して1-(2-メトキシエチル)-3-フェニルピロリジン（135 mg）を淡褐色油状物として得た。

このものに、氷冷下で濃硫酸（1 mL）及び濃硝酸（73 mg）を順次滴下し、氷浴上で15分間、次いで室温で終夜攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、25%水酸化ナトリウム水溶液で液性を塩基性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣にTHF（1.5 mL）、エタノール（1.5 mL）及び5% Pd/Cを順次加え、水素雰囲気下、室温で4.5時間攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮して4-(1-(2-メトキシエチル)ピロリジン-3-イル)アニリン（158 mg）を淡褐色油状物として得た。

4-(1-(2-メトキシエチル)ピロリジン-3-イル)アニリン（72 mg）、2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン（製造例3、50 mg）及びエタノール（0.5 mL）の混合物を、マイクロ波照射下、150℃で4時間攪拌した。反応混合物を窒素気流下で乾燥し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製して4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-(2-メトキシエチル)ピロリジン-3-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン（35 mg）を淡黄色油状物として得た。

【0236】

実施例51

2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン（製造例3、175 mg）、4-(4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)アニリン（製造例40、175 mg）及びエタノール（1.7 mL）の混合物を、マイクロ波照射下、150℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-ジクロロメタン）で精製してN-(4-(4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン（86 mg）を褐色油状物として得た。

【0237】

実施例53

4-(4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン（合成文献44）を用い、実施例51と同様にして4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(テト

10

20

30

40

50

ラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0238】

実施例 5 5

4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン (合成文献6、200 mg) のアセトニトリル溶液(4 mL)に1-ブromo-2-メトキシエタン(156 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (263 mg)を加え、60℃で6時間攪拌した。混合物を水と酢酸エチルの混合液に注ぎ、水層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、1-(2-メトキシエチル)-4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン(250 mg)を黄色油状物として得た。

このものにメタノール(8 mL)及び5% Pd/C(105 mg)を順次加え、水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ジクロロメタン-メタノール) で精製し、1-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(109 mg)を桃色固体として得た。

4-(4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに1-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(100 mg)を用い、実施例 5 1と同様に、4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン(102 mg)を得た。

本化合物(76 mg)のエタノール溶液(1 mL)にシュウ酸2水和物(19 mg)のエタノール溶液(1mL)を加え、室温で20分攪拌した。析出した固体をろ取し、エタノールで洗浄後、減圧下乾燥して4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン シュウ酸塩(25 mg)を無色固体として得た。

【0239】

実施例 5 6

アセトヒドラジド (810 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.62 mL) 及びDMF (25 mL) の混合物に、氷冷下、4-ニトロベンゾイルクロリド (1.86 g) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水 (25 mL) を加え、析出した固体をろ取してN'-アセチル-4-ニトロベンゾヒドラジド (1.71 g) を得た。

N'-アセチル-4-ニトロベンゾヒドラジド (10.0 g)、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン 2,4-ジスルフィド (ローソン試薬、19.3 g) 及びTHF (110 mL) の混合物を70℃で30分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (250 mL) 及び炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、析出した固体をろ取した後、クロロホルムで洗浄して2-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-1,3,4-チアジアゾール (4.61 g) を得た。

2-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-1,3,4-チアジアゾール (2.63 g)、鉄粉 (6.64 g)、塩化アンモニウム (6.4 g)、メタノール (96 mL) 及び水 (20 mL) の混合物を60℃で1時間攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、析出した固体をろ取、水洗後、メタノールから再結晶して4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アニリン (1.52 g) を得た。

4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アニリン (66.3 mg)、2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン (製造例 3、93 mg)、4N 塩酸-ジオキサン溶液 (4滴) 及びエタノール (2 mL) の混合物を、マイクロ波照射下、160℃で10分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒:ジクロロメタン-メタノール) で精製し、4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン (40.8 mg) を無色固体として得た。

【0240】

実施例 5 7

実施例 1 2に記載した方法で合成した4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)アニリ

10

20

30

40

50

ン及び2-クロロ-4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン（製造例5）を用い、実施例51と同様にして4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0241】

実施例58

実施例12に記載した方法で合成した4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)アニリン及び2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン（製造例3）を用い、実施例51と同様にして4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-

10

【0242】

実施例59

4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン（合成文献37、170 mg）、2-ヒドロキシ酢酸（188 mg）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（474 mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（122 mg）、N-メチルモルホリン（183 mg）及びジクロロメタン（15 mL）の混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈した後、水洗し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製し、2-ヒドロキシ-1-(4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン（187 mg）を得た。

20

このものにエタノール（5 mL）及び10% Pd/C（75.3 mg）を順次加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製し、1-(4-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン（120 mg）を得た。

2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン（製造例3、110 mg）、1-(4-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン（90.9 mg）、4N 塩酸-ジオキサン溶液（4滴）及びエタノール（2 mL）の混合物を、マイクロ波照射下、160℃で10分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をジクロロメタンで希釈した後、2N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製し、1-(4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン（5.8 mg）を得た。

30

【0243】

実施例60

2-クロロ-4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン（製造例5）及び2-メチルイソインドリン-5-アミン（Enamine製）を用い、実施例51と同様にしてN-(4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メチルイソインドリン-5-アミンを得た。

40

【0244】

実施例61

4-(4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに2-(2-メトキシエチル)イソインドリン-5-アミン（合成文献5）を用い、実施例51と同様にしてN-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-(2-メトキシエチル)イソインドリン-5-アミンを得た。

【0245】

実施例67

8-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン（合成文献18、69 mg）、パラホルムアルデヒド（21.5 mg）、酢酸（0.3 mL）及び1,2-ジクロロエタン（2.7 mL

50

）の混合物に、50℃で2-ピコリンボラン（45.6 mg）を加えた後、反応混合物を50℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製して4-メチル-8-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン（40.1 mg）を得た。

このものにエタノール（4 mL）及び10% Pd/C（20.4 mg）を順次加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製して4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-アミン（13.3 mg）を得た。

このものに2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン（製造例3、20.8 mg）、4N 塩酸-ジオキサン溶液（2滴）及びエタノール（2 mL）を加え、マイクロ波照射下、160℃で15分間攪拌した。反応混合物に2N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH9とした後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ジクロロメタン-メタノール、次いでジクロロメタン-メタノール-アンモニア水）で精製してN-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-8-アミン（9.5 mg）を得た。

【0246】

実施例69

4-(4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに4-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)アニリン（合成文献45）を用い、実施例51と同様にしてN-(4-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0247】

実施例70

4-(4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)アニリンの代わりに4-(オキサゾール-5-イル)アニリン（合成文献46）を用い、実施例51と同様にして4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0248】

実施例71

2-クロロ-4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン（製造例5、629 mg）、tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート（合成文献14、608 mg）及びエタノール（5 mL）の混合物を、マイクロ波照射下、150℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製して4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン（569 mg）を淡褐色泡状物として得た。

【0249】

実施例73

2-クロロ-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン（製造例3）及びtert-ブチル 5-アミノイソインドリン-2-カルボキシラート（合成文献47）を用い、実施例71と同様にしてN-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)イソインドリン-5-アミンを得た。

【0250】

実施例74

4-(4-(1-フェネチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル(ピペラジン-1-イル)メタノン（製造例93、60 mg）、1,2-ジクロロエタン（3 mL）、トリエチルアミン（0.07 mL）及びアセチルクロリド（20 mg）の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加えた後、減圧濃縮し、得られた残

10

20

30

40

50

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール-アンモニア水）で精製して1-(4-(4-((4-(1-フェネチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン（90 mg）を無色固体として得た。

【0251】

実施例 76

N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン（製造例 70、90 mg）、DMF（1 ml）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.067 ml）及び1-ブromo-2-メトキシエタン（0.027 ml）の混合物を室温で5日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール）で精製してN-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン（45 mg）を得た。

【0252】

実施例 96

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン（実施例 151）及び4-(ヨードメチル)-2,2-ジメチルオキシエタン（合成文献48）を用い、実施例 76 と同様の方法でN-(4-(4-((4,4-ジメチルオキシエタン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0253】

実施例 98

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン（実施例 151）及び(3-メチルオキシエタン-3-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート（合成文献49）を用い、実施例 76 と同様の方法で4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-((3-メチルオキシエタン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0254】

実施例 101

N-(4-(4-(オキシエタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン（製造例 135、78 mg）、3-ヨードオキシエタン（75.8 mg）、炭酸セシウム（112 mg）及びDMF（1 mL）の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタン-メタノール（9：1）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で順次精製し、4-(1-(オキシエタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(オキシエタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン（42 mg）を黄色固体として得た。

【0255】

実施例 104

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン（実施例 151、50 mg）及び2,2-ジメチルオキシラン（0.1 mL）の混合物を50℃で3.5時間攪拌した後、2,2-ジメチルオキシラン（0.5 mL）を加えて50℃で更に18時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、室温で5分間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール）で精製して1-(4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロ

パン-2-オール (44 mg) を淡黄色油状物として得た。

【0256】

実施例 112

4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)フェニル)ピリミジン-2-アミン (実施例 159、26 mg)、37% ホルムアルデヒド水溶液 (0.64 mL)、ギ酸 (0.64 mL) 及びエタノール (0.2 mL) の混合物を 80℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製し、4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)フェニル)ピリミジン-2-アミン (4.1 mg) を無色油状物として得た。

10

【0257】

実施例 133

N-(4-ブromoフェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (製造例 145、82 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (21 mg)、3-ピリジルボロン酸 (43 mg)、炭酸カリウム (83 mg) 及び DMF (1.5 mL) の混合物をアルゴン下で脱ガスした後、加熱還流下、終夜攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製し、4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン (30.5 mg) を淡黄色固体として得た。

20

【0258】

実施例 135

tert-ブチル 4-(4-((4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (製造例 58、0.24 g)、2-ブromo-2-メチルプロパン (0.84 g)、炭酸カリウム (1.00 g) 及び DMF (3 mL) の混合物を 80℃ で終夜攪拌した。反応混合物中の不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製し、4-(1,1-ジメチルエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン (30 mg) を淡黄色固体として得た。

30

【0259】

実施例 136

tert-ブチル 4-(4-((4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (製造例 76、200 mg) 及びトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) の混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加えた後、クロロホルム-メタノール (9:1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (134 mg) を黄色粉末として得た。

【0260】

40

実施例 172

tert-ブチル 2-(6-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセタート (製造例 105、12 mg)、1N 塩酸 (0.12 mL) 及びメタノール (0.1 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した後、4N 塩酸-ジオキサン溶液 (0.1 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、減圧濃縮した。得られた残渣にエタノール (1 mL) を加え、不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮した。この操作をさらに 2 回繰り返して得られた残渣にクロロホルムを加え、生成した固体をろ取して 2-(6-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)酢酸 (8.1 mg) を得た。

50

【0261】

実施例174

2-(4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル アセタート (製造例149、55 mg)、ジクロロメタン (0.16 mL) 及びメタノール (0.04 mL) の混合物に、0.5M ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.034 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ジクロロメタン-メタノール) で精製し、1-(4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン (47.8 mg) を黄色油状物として得た。

10

【0262】

実施例176

N-(1-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド (製造例59、265 mg) 及び6N 塩酸 (5 mL) の混合物を130℃で3日間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、氷水、炭酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを順次加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン-クロロホルム) で精製してN-(4-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (54 mg) を褐色泡状物として得た。

20

【0263】

実施例179

2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン (製造例107、77.8 mg)、1M テトラブチルアンモニウムフルオリド - THF溶液 (0.28 mL) 及びTHF (2 mL) の混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール-アンモニア水) で精製して2-(7-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オール (40.6 mg) を褐色固体として得た。

30

【0264】

実施例180

N-(4-(3-ブromo-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (製造例146、40 mg)、1-メチルピペラジン (164.3 mg) 及びDMF (0.2 mL) の混合物を、120℃で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取した後、アミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ジクロロメタン-メタノール) で精製し、4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン (23 mg) を無色固体として得た。なお、実施例5、6、9~11、13、18、23、28、29、31、33、36、37、42、44、46、48、52、54、62~66、68、72、75、77~95、97、99、100、102、103、105~111、113~132、134、137~171、173、175、177及び178では、上記の方法、又はそれらに準じた方法により化合物を合成した。実施例化合物の化合物名、構造式、合成法記載例、原料化合物、MS分子イオンピーク、¹H NMR化学シフト値を以下の表に示す。

40

【0265】

NMRの溶媒は、特記なき限り、重クロロホルムを示す。

【0266】

50

【表 2】

実施例 番号	化合物名	構造式	合成法	原料	MS	イオン	¹ HNMR 化学シフト値
1	(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノン			製造例 3	511. 34	[M+H] ⁺	8.81 – 8.86 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.29 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.92 (1 H, dt, J=7.8, 1.9 Hz), 7.54 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.32 – 7.39 (3 H, m), 7.23 (1 H, s), 6.63 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.29 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.41 – 3.90 (4 H, m), 2.48 – 2.67 (4 H, m), 1.61 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.08 (9 H, s)
2	(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン			製造例 3 合成文 献32	454. 43	[M+H] ⁺	8.84 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.29 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.91 (1 H, dt, J=7.7, 1.9 Hz), 7.48 – 7.54 (2 H, m), 7.29 – 7.38 (3 H, m), 7.20 (1 H, s), 6.63 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.29 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.32 – 3.81 (4 H, m), 1.52 – 1.75 (9 H, m)
3	(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メタノン		実施例 2	製造例 3 合成文 献33	549. 42	[M+H] ⁺	8.83 – 8.86 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.30 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.91 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.55 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.31 – 7.42 (3 H, m), 7.22 (1 H, s), 6.87 – 7.03 (4 H, m), 6.65 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.30 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.63 – 3.96 (4 H, m), 3.03 – 3.21 (4 H, m), 1.61 (3 H, t, J=7.6 Hz)

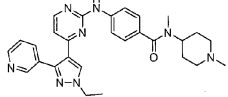
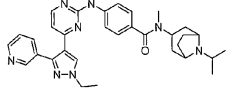
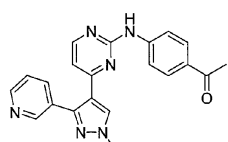
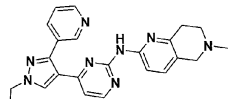
10

20

30

40

50

4	4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド		実施例 2	製造例 3 合成文 献34	497. 28	[M+H] ⁺	8.83 – 8.85 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.29 (1 H, d, J=4.9 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.91 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.53 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.28 – 7.38 (3 H, m), 7.17 (1 H, s), 6.64 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.30 (2 H, q, J=7.3 Hz), 2.83 – 2.98 (6 H, m), 2.27 (3 H, s), 1.79 – 2.01 (4 H, m), 1.67 – 1.74 (2 H, m), 1.61 (3 H, t, J=7.4 Hz)
5	4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-(8-イソプロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-N-メチルベンズアミド		実施例 2	製造例 3 製造例 47	551. 50	[M+H] ⁺	8.84 – 8.86 (1 H, m), 8.63 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.28 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.91 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.51 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.27 – 7.37 (3 H, m), 7.25 (1 H, s), 6.63 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.29 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.42 – 3.56 (2 H, m), 2.88 (3 H, s), 2.13 – 2.40 (3 H, m), 1.92 – 2.02 (2 H, m), 1.76 – 1.78 (1 H, m), 1.60 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.29 – 1.55 (4 H, m), 0.83 – 1.07 (6 H, m)
6	1-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)エタン-1-オン		実施例 2	製造例 3			8.84 (1 H, dd, J=2.3, 0.7 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.31 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.03 (1 H, s), 7.85 – 7.94 (3 H, m), 7.56 – 7.63 (2 H, m), 7.32 – 7.39 (2 H, m), 6.68 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.31 (2 H, q, J=7.5 Hz), 2.58 (3 H, s), 1.82 (3 H, t, J=7.3 Hz)
7	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-アミン		実施例 2	製造例 74 合成文 献35	413. 48	[M+H] ⁺	8.83–8.88 (1H, m), 8.60 (1H, dd, J = 4.6, 1.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.98 (1H, s), 7.87 (1H, dt, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.77–7.81 (2H, m), 7.27–7.33 (1H, m), 7.14–7.19 (1H, m), 6.65 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.53 (2H, s), 2.92–2.95 (2H, m), 2.73–2.82 (2H, m), 2.48 (3H, s), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz)

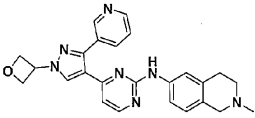
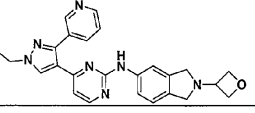
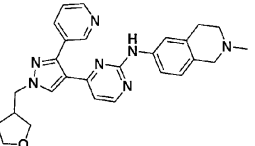
10

20

30

40

50

8	2-メチル-N-(4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン			製造例 12 合成文 献36	440. 50	[M+H] ⁺	8.86-8.89 (1H, m), 8.64 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.17 (1H, s), 7.91 (1H, dt, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.27-7.36 (3H, m), 6.91-7.03 (2H, m), 6.56 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.50-5.60 (1H, m), 5.09-5.20 (4H, m), 3.59 (2H, s), 2.90 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.72 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.46 (3H, s)
9	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-(オキセタン-3-イル)イソインドリン-5-アミン		実施例 8	製造例 3 製造例 45	440. 49	[M+H] ⁺	8.85-8.87 (1H, m), 8.59-8.63 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.98 (1H, s), 7.86-7.93 (1H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.32-7.03 (4H, m), 6.57 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.70-4.83 (4H, m), 4.27 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.03-4.13 (1H, m), 3.93 (4H, br s), 1.58-1.63 (3H, m).
10	2-メチル-N-(4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン		実施例 8	製造例 14 合成文 献36	468. 58	[M+H] ⁺	8.85-8.87 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.98 (1H, s), 7.87-7.92 (1H, m), 7.28-7.34 (3H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 6.55 (1H, d, J = 5.1), 4.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.63-4.07 (4H, m), 3.60 (2H, s), 2.88-3.02 (5H, m), 2.68-2.78 (2H, m), 2.50 (3H, s)

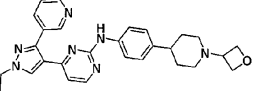
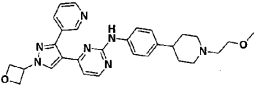
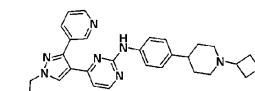
10

20

30

40

50

11	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 8	製造例 3 製造例 46	482. 62	[M+H] ⁺	8.80-8.87 (1H, m), 8.58-8.53 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.00 (1H, s), 7.86-7.93 (1H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 7.08-7.24 (3H, m), 7.02 (1H, s), 6.53-6.58 (1H, m), 4.64-4.73 (4H, m), 4.22-4.33 (2H, m), 3.48-3.58 (1H, m), 2.80-2.96 (2H, m), 2.43--2.57 (1H, m), 1.63-2.07 (6H, m), 1.56-1.62 (3H, m).
12	N-(4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン			製造例 12 合成文 献 37	256. 95	[M+2H] ²⁺	8.80-8.91 (1H, m), 8.64 (1H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz), 8.26 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.17 (1H, s), 7.89-7.94 (1H, m), 7.31-7.43 (3H, m), 7.11-7.24 (2H, m), 7.00 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.51-5.59 (1H, m), 5.09-5.20 (4H, m), 3.62-3.76 (2H, m), 3.07-3.40 (5H, m), 2.66-3.04 (2H, m), 2.41-2.65 (1H, m), 1.73-1.94 (2H, m), 1.47-1.64 (4H, m).
13	4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 8	製造例 5 製造例 46	512. 64	[M+H] ⁺	8.82-8.88 (1H, m), 8.57-8.63 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.07 (1H, s), 7.85-7.93 (1H, m), 7.29-7.41 (3H, m), 7.08-7.19 (2H, m), 6.98 (1H, s), 6.54-6.63 (1H, m), 4.63-4.72 (4H, m), 4.34-4.42 (2H, m), 3.79-3.87 (2H, m), 3.49-3.51 (1H, m), 3.40 (3H, s), 2.81-2.93 (2H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 1.99-1.75 (6H, m)

10

20

30

40

50

14	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 8	製造例 3 合成文 献38	459. 54	[M+H] ⁺	8.87 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.27 (1 H, d, J=4.9 Hz), 8.10 - 8.15 (1 H, m), 8.04 (1 H, s), 7.83 - 7.92 (4 H, m), 7.56 - 7.65 (3 H, m), 7.28 - 7.35 (1 H, m), 7.12 - 7.20 (2 H, m), 6.78 (1 H, td, J=6.8, 1.0 Hz), 6.59 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.30 (2 H, q, J=7.4 Hz), 1.61 (3 H, t, J=7.6 Hz)
15	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン			製造例 3 合成文 献25	483	[M+H] ⁺	8.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.60-8.62 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.98 (1H, s), 7.86-7.91 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 6.84-6.88 (3H, m), 6.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.65-4.73 (4H, m), 4.13-4.23 (2H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 3.17-3.20 (4H, m), 2.50-2.53 (4H, m), 1.56-1.62 (3H, m)
16	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3	469	[M+H] ⁺	8.84-8.86 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, dd, J = 1.6, 4.9 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.98 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 6.86-6.89 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 3.65-3.66 (1H, m), 3.16-3.20 (4H, m), 2.70-2.72 (4H, m), 1.54-1.62 (3H, m), 1.10-1.26 (6H, m)
17	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3	485	[M+H] ⁺	8.85 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 4.6, 1.6 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.98 (1H, s), 7.86-7.91 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 6.85-6.88 (3H, m), 6.52 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.18-3.21 (4H, m), 2.68-2.71 (6H, m), 1.57-1.62 (3H, m)

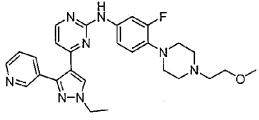
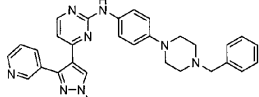
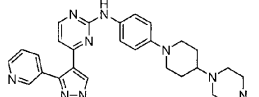
10

20

30

40

50

18	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3 合成文 献5	503	[M+H] ⁺	8.82-8.83 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 6.83-7.05 (3H, m), 6.65 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24-4.33 (2H, m), 3.51-3.58 (4H, m), 3.34-3.38 (5H, m), 3.09-3.12 (4H, m), 2.48-2.53 (2H, m), 1.56-1.62 (3H, m)
19	N-(4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3	517	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.98 (1H, s), 7.86-7.91 (1H, m), 7.28-7.36 (8H, m), 6.86 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.23-4.31 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.14-3.17 (4H, m), 2.61-2.64 (4H, m), 1.56-1.62 (3H, m)
20	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3 合成文 献39	524	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.86-7.91 (1H, m), 7.28-7.35 (3H, m), 6.84-6.90 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.23-4.31 (2H, m), 3.64-3.69 (2H, m), 2.34-2.72 (11H, m), 2.30 (3H, s), 1.92-1.96 (2H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz)

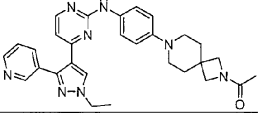
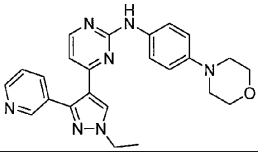
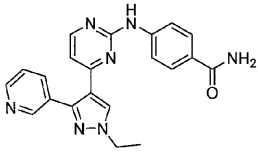
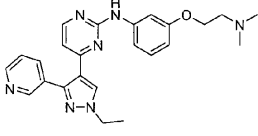
10

20

30

40

50

21	1-(7-(4- ((4-(1-エ チル-3-(ピ リジン-3- イル)-1H- ピラゾー ル-4-イル) ピリミジ ン-2-イル) アミノ)フ ェニル)- 2,7-ジア ザスピロ [3.5]ノナ ン-2-イル) エタン-1- オン			製造例 3	509	[M+H] ⁺	8.84-8.86 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.86-7.98 (1H, m), 7.28-7.36 (3H, m), 6.84-6.88 (3H, m), 6.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.05-3.09 (4H, m), 1.90-1.93 (7H, m), 1.58-1.62 (3H, m)
22	4-(1-エチル -3-(ピリジ ン-3-イル)- 1H-ピラゾ ール-4-イル)- N-(4-モルホ リノフェニ ル)ピリミジ ン-2-アミン		実施例 15	製造例 3	428	[M+H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m), 8.22(1H, d, J = 4.9 Hz), 7.98 (1H, s), 7.86-7.91 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 6.91 (1H, s), 6.83-6.87 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 3.85-3.89 (4H, m), 3.09-3.13 (4H, m), 1.57-1.62 (3H, m)
23	4-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)- 1H-ピラゾ ール-4-イル) ピリミジ ン-2-イル) アミノ)ベン ズアミド		実施例 15	製造例 3	386	[M+H] ⁺	8.85 (1H, dd, J = 2.2, 0.8 Hz), 8.60 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.30 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.01 (1H, s), 7.86-7.91 (1H, m), 7.69-7.72 (2H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (1H, s), 7.32 (1H, m), 6.68 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.26-4.34 (2H, m), 1.58-1.64 (3H, m)
24	N-(3-(2- (ジメチル アミノ)エ トキシ)フ ェニル)-4- (1-エチル- 3-(ピリジ ン-3-イル)- 1H-ピラ ゾール-4- イル)ピリ ミジン-2- アミン		実施例 15	製造例 3	430	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J = 5.1, 1.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.04 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.03-7.07 (1H, m), 6.57-6.61 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 4.06-4.10 (2H, m), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.35 (6H, s), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz)

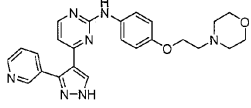
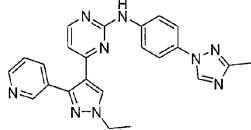
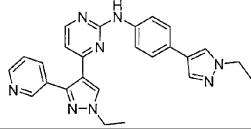
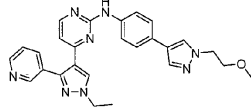
10

20

30

40

50

25	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 2	444. 43	[M+H] ⁺	8.82 – 8.87 (1 H, m), 8.58 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.23 (1 H, d, J=4.9 Hz), 8.04 (1 H, s), 7.87 (1 H, dt, J=7.9, 1.8 Hz), 7.68 (1 H, s), 7.22 – 7.34 (3H, m), 6.69 – 6.78 (2 H, m), 6.58 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.07 (2 H, t, J=5.6 Hz), 3.71 – 3.77 (4 H, m), 2.78 (2 H, t, J=5.6 Hz), 2.53 – 2.63 (4 H, m)
26	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3 合成文 献40	424	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88-7.93 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.22 (1H, s), 6.65 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.25-4.34 (2H, m), 2.50 (3H, s), 1.58-1.64 (3H, m)
27	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン			製造例 3	437	[M+H] ⁺	8.86-8.87 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.01 (1H, s), 7.87-7.92 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.46-7.49 (2H, m), 7.29-7.39 (3H, m), 7.06 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.17-4.33 (4H, m), 1.51-1.63 (6H, m)
28	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 27	製造例 3	467	[M+H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.59-8.62 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88-7.91 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.46-7.50 (2H, m), 7.36-7.39 (2H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.10 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.25-4.34 (4H, m), 3.77-3.81 (2H, m), 3.36 (3H, s), 1.58-1.63 (3H, m)

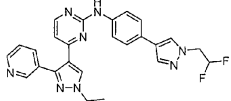
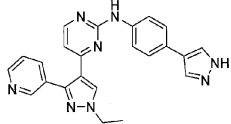
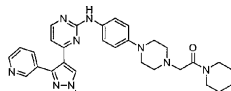
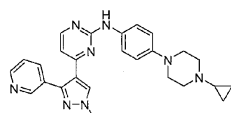
10

20

30

40

50

29	N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 27	製造例 3	473	[M+H] ⁺	8.86-8.87 (1H, m), 8.59-8.62 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.00 (1H, s), 7.87-7.92 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.48-7.51 (2H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.06 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.90-6.35 (1H, m), 4.46-4.56 (2H, m), 4.28-4.44 (2H, m), 1.58-1.63 (3H, m)
30	N-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン			製造例 3	409	[M+H] ⁺	8.86-8.88 (1H, m), 8.59-8.62 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88-7.93 (1H, m), 7.83 (2H, s), 7.48-7.53 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.19 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.25-4.33 (2H, m), 1.58-1.63 (3H, m)
31	2-(4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン		実施例 15	製造例 3 製造例 119	552	[M+H] ⁺	8.84-8.86 (1H, m), 8.59-8.62 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.80-7.98 (1H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 6.95 (1H, s), 6.84-6.87 (2H, m), 6.51 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.22-4.31 (2H, m), 3.54-3.58 (4H, m), 3.24 (2H, s), 3.15-3.18 (4H, m), 2.67-2.70 (4H, m), 1.56-1.62 (9H, m)
32	N-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3 合成文 献 41	467	[M+H] ⁺	8.83-8.85 (1H, m), 8.59-8.61 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.97 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.87-7.89 (1H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 6.85-6.86 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.26-4.29 (2H, m), 3.10-3.13 (4H, m), 2.78-2.80 (4H, m), 1.56-1.68 (4H, m), 0.45-0.48 (4H, m)

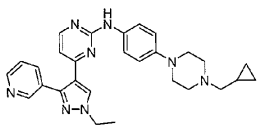
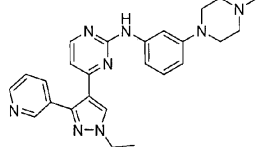
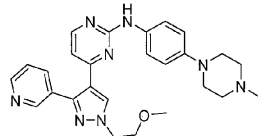
10

20

30

40

50

33	N-(4-(4-(シクロブ ロピルメ チル)ピペ ラジン-1- イル)フェ ニル)-4- (1-エチル- 3-(ピリジ ン-3-イ ル)-1H-ピ ラゾール- 4-イル)ピ リミジン- 2-アミン		実施例 15	製造例 3 合成文 献30	481	[M+H] ⁺	8.84-8.86 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.98 (1H, s), 7.87-8.90 (1H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 6.85-6.91 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.26-4.29 (2H, m), 3.17-3.21 (4H, m), 2.71 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.33 (2H, d, J = 6.8 Hz), 1.56-1.62 (3H, m), 0.80-0.96 (1H, m), 0.53-0.57 (2H, m), 0.14 (2H, d, J = 4.6 Hz)
34	4-(1-エチ ル-3-(ピリ ジン-3-イ ル)-1H-ピ ラゾール- 4-イル)- N-(3-(4-メ チルピペ ラジン-1- イル)フェ ニル)ピリ ミジン-2- アミン		実施例 15	製造例 3	441	[M+H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J = 4.6, 1.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.03 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.14-7.20 (1H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 6.61-6.64 (1H, m), 6.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.22-3.26 (4H, m), 2.57-2.60 (4H, m), 2.36 (3H, s), 1.58-1.62 (3H, m)
35	4-(1-(2-メ トキシエ チル)-3- (ピリジン- 3-イル)- 1H-ピラゾ ール-4-イ ル)-N-(4- (4-メチル ピペラジ ン-1-イル) フェニル) ピリミジ ン-2-アミ ン		実施例 15	製造例 5	471	[M+H] ⁺	8.88 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.59-8.61 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.05 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.09 (1H, s), 6.82-6.86 (2H, m), 6.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.38 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.83 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.40 (3H, s), 3.18-3.21 (4H, m), 2.42-2.70 (4H, m), 2.00 (3H, s)

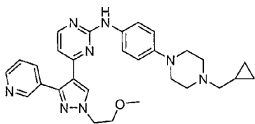
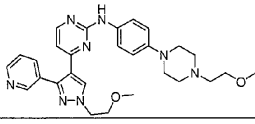
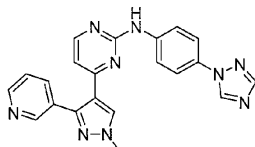
10

20

30

40

50

36	N-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 5 合成文 献30	256	[M+2H] ²⁺	8.85-8.60 (1H, m), 8.59-8.62 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.05 (1H, s), 7.87-7.90 (1H, m), 7.27-7.35 (3H, m), 6.84-6.87 (3H, m), 6.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.36-4.40 (2H, m), 3.81-3.85 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.17-3.19 (4H, m), 2.71-2.74 (4H, m), 2.34 (2H, d, J = 6.2 Hz), 0.86-0.90 (1H, m), 0.55-0.57 (2H, m), 0.14-0.16 (2H, m)
37	4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 5	258	[M+2H] ²⁺	8.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.59-8.61 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.05 (1H, s), 7.86-7.91 (1H, m), 7.29-7.34 (3H, m), 6.91 (1H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.54 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.37 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.81-3.84 (2H, m), 3.54-3.58 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.16-3.19 (4H, m), 2.63-2.70 (6H, m)
38	N-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3	410	[M+H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.10 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.89-7.93 (1H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.21 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.26-4.32 (2H, m), 1.58-1.64 (3H, m)

10

20

30

40

50

39	N-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン			製造例 3	438	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60-8.63 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.01 (1H, s), 7.89-7.93 (1H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.20 (1H, s), 6.66 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.25-4.34 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.56-1.63 (3H, m)
40	N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3	400	[M+H] ⁺	8.85 (1H, dd, J = 2.4, 1.1 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 4.6, 1.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.07 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.04 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.24-4.33 (2H, m), 3.41 (2H, s), 2.27 (6H, s), 1.58-1.63 (3H, m)
41	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(モルホリノメチル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3	442	[M+H] ⁺	8.84-8.86 (1H, m), 8.61-8.63 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.02 (1H, s), 7.88-7.93 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.30-7.33 (1H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24-4.33 (2H, m), 3.72 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.48 (2H, s), 2.45-2.48 (4H, m), 1.58-1.63 (3H, m)
42	N-(4-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3	424	[M+H] ⁺	8.83-8.85 (1H, m), 8.58-8.61 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.03 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.29 (2H, s), 4.25-4.33 (2H, m), 1.58-1.65 (3H, m)

10

20

30

40

50

43	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(2-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)エチル)フェニル)ピリミジン-2-アミン			製造例 3	513	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.08-7.11 (3H, m), 6.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 3.50-3.55 (2H, m), 3.41 (3H, s), 2.74-2.80 (2H, m), 2.55-2.67 (12H, m), 1.57-1.62 (3H, m)
44	N-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3	409	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.00 (1H, s), 7.89-7.93 (1H, m), 7.80-7.81 (1H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.23-7.25 (2H, m), 7.19-7.20 (2H, m), 6.66 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.26-4.33 (2H, m), 1.58-1.64 (3H, m)
45	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-フルオロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3 合成文 献42	458	[M+H] ⁺	8.82-8.83 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.02 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.02-7.15 (3H, m), 6.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.25-4.33 (2H, m), 2.95-3.00 (2H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.03-2.12 (2H, m), 1.76-1.84 (4H, m), 1.58-1.63 (3H, m)
46	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 110	441	[M+H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.6, 1.6 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.91 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.30-7.32 (1H, m), 6.85-6.89 (3H, m), 6.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 3.16-3.19 (4H, m), 2.58-2.63 (4H, m), 2.37 (3H, s), 1.56-1.62 (3H, m)

10

20

30

40

50

47	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 15	製造例 3 合成文 献 43	471. 26	[M+H] ⁺	DMSO-d ₆ 9.26(1H, s), 8.70(1H, d, J=2.2 Hz), 8.52(1H, dd, J=4.7, 1.2 Hz), 8.40(1H, s), 8.32(1H, d, J=5.0 Hz), 7.93(1H, dt, J=8.2, 2.0 Hz), 7.38(1H, dd, J=7.6, 4.8 Hz), 7.27(1H, d, J=2.3 Hz), 7.01-7.08(1H, m), 6.65(1H, d, J=5.3 Hz), 6.60(1H, d, J=8.6 Hz), 4.26(2H, q, J=7.4 Hz), 3.68(3H, s), 2.82-2.94(4H, m), 2.37-2.51(4H, m), 2.22(3H, s), 1.46(3H, t, J=7.4 Hz).
48	1-(3-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール		実施例 15	製造例 3 製造例 43	460. 43	[M+H] ⁺	DMSO-d ₆ 9.34(1H, s), 8.69-8.74(1H, m), 8.49-8.55(1H, m), 8.41(1H, s), 8.31(1H, d, J=5.0 Hz), 7.84-7.97(1H, m), 7.32-7.47(2H, m), 6.58-6.72(1H, m), 4.54-4.75(1H, m), 4.27(2H, q, J=7.8 Hz), 3.66-3.78(2H, m), 3.29-3.46(4H, m), 1.48(3H, t, J=7.3 Hz), 1.06(6H, s).
49	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フェニル)ピリミジン-2-アミン			製造例 3	426	[M+H] ⁺	8.85 (1H, dd, J = 2.2, 1.1 Hz), 8.60-8.62 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.98 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.28-7.35 (3H, m), 6.86-6.91 (3H, m), 6.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.23-4.31 (2H, m), 3.07-3.11 (4H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 1.52-1.62 (5H, m)
50	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-(2-メトキシエチル)ピロリジン-3-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン			製造例 3	470. 37	[M+H] ⁺	8.82 - 8.88 (1 H, m), 8.58 - 8.65 (1 H, m), 8.25 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.01 (1 H, s), 7.87 - 7.94 (1 H, m), 7.45 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.31 - 7.37 (1 H, m), 7.13 - 7.23 (2 H, m), 6.63 - 6.69 (1 H, m), 6.60 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.25 - 4.35 (2 H, m), 3.79 - 3.94 (2 H, m), 3.47 - 3.77 (4 H, m), 3.39 (3 H, s), 3.18 - 3.27 (2 H, m), 2.35 - 2.58 (2 H, m), 2.01 - 2.28 (1 H, m), 1.60 (3 H, t, J=7.4 Hz)

10

20

30

40

50

51	N-(4-(4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン			製造例 3 製造例 40	535. 66	[M+H] ⁺	8.85 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.21 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.86 – 7.92 (1 H, m), 7.28 – 7.38 (3 H, m), 6.83 – 6.93 (3 H, m), 6.52 (1 H, d, J=4.9 Hz), 5.89 (1 H, tt, J=55.7, 4.3 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.5 Hz), 3.65 – 3.78 (4 H, m), 3.14 – 3.21 (4 H, m), 2.65 – 2.72 (6 H, m), 1.59 (3 H, t, J=7.3 Hz)
52	N-(4-(4-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 51	製造例 3 製造例 41	525. 62	[M+H] ⁺	8.85 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.21 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.8, 1.9 Hz), 7.28 – 7.38 (3 H, m), 7.01 – 7.08 (1 H, m), 6.82 – 6.89 (2 H, m), 6.51 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.65 (2 H, t, J=5.9 Hz), 3.31 (2 H, d, J=6.9 Hz), 3.12 – 3.21 (4 H, m), 2.61 – 2.73 (6 H, m), 1.58 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.00 – 1.15 (1 H, m), 0.50 – 0.58 (2 H, m), 0.17 – 0.25 (2 H, m)
53	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 51	製造例 3 合成文 献 44	417. 35	[M+H] ⁺	DMSO-d ₆ 9.32(1H, br s), 8.70-8.74(1H, m), 8.53(1H, d, J=4.6 Hz), 8.40(1H, s), 8.32(1H, d, J=5.2 Hz), 7.95(1H, d, J=8.7 Hz), 7.25-7.47(2H, m), 6.16-6.72(1H, m), 4.26(2H, q, J=7.4 Hz), 3.87-4.08(3H, m), 3.34-3.52(2H, m), 1.7-1.93(4H, m), 1.47(3H, t, J=7.4 Hz)

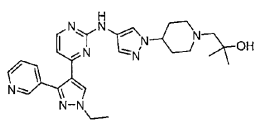
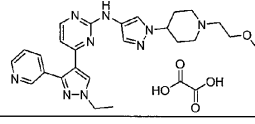
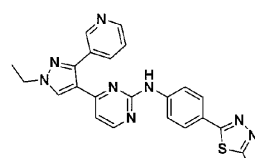
10

20

30

40

50

54	1-(4-(4- ((4-(1-エ チル-3-(ピ リジン-3-イ ル)-1H-ピ ラゾール-4-イル) ピリミジ ン-2-イル) アミノ)- 1H-ピラゾ ール-1-イ ル)ピペリ ジン-1-イ ル)-2-メチ ルプロパ ン-2-オール		実施例 51	製造例 3 製造例 42	488. 45	[M+H] ⁺	DMSO-d ₆ 9.32(1H, br s), 8.70-8.74(1H, m), 8.53(1H, dd, J=5.0, 1.6 Hz), 8.39(1H, s), 8.32(1H, d, J=5.0 Hz), 7.86-8.01(1H, m), 7.17-7.49(2H, m), 6.60-6.75(1H, m), 4.26(2H, q, J=7.3 Hz), 3.64-3.93(1H, m), 2.94-3.06(2H, m), 2.17-2.30(4H, m), 1.70-1.89(4H, m), 1.47(3H, t, J=7.3 Hz), 1.10(6H, s)
55	4-(1-エチ ル-3-(ピリ ジン-3-イ ル)-1H-ピ ラゾール- 4-イル)- N-(1-(1- (2-メトキ シエチル) ピペリジ ン-4-イ ル)-1H-ピ ラゾール- 4-イル)ピ リミジン- 2-アミン シュウ酸 塩			製造例 3 合成文 献6	474. 45	[M+H] ⁺	DMSO-d ₆ 9.30 (1H, br s), 8.71 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.48-8.58 (1H, m), 8.39(1H, s), 8.27-8.35(2H, m), 7.94(1H, d, J=6.7 Hz), 7.22-7.47(2H, m), 6.60-6.71(1H, m), 4.26(2H, q, J=7.5 Hz), 3.78-3.94(1H, m), 3.39-3.48(2H, m), 3.24(3H, s), 2.86-2.99(2H, m), 2.44-2.49(2H, m), 2.01-2.17(2H, m), 1.71-1.91(4H, m), 1.43(3H, t, J=7.5 Hz)
56	4-(1-エチ ル-3-(ピリ ジン-3-イ ル)-1H-ピ ラゾール- 4-イル)- N-(4-(5-メ チル- 1,3,4-チア ジアゾー ール-2-イル) フェニル) ピリミジ ン-2-アミ ン			製造例 3	441. 47	[M+H] ⁺	8.83-8.87 (1H, m), 8.59-8.63 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.03 (1H, s), 7.91 (1H, dt, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.79-8.85 (2H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 7.21-7.38 (2H, m), 6.66 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.81 (3H, s), 1.52-1.64 (3H, m).

10

20

30

40

50

57	4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 51	製造例 5	257. 94	[M+2H] ²⁺	8.83-8.87 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.07 (1H, s), 7.89 (1H, dt, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.28-7.42 (3H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 6.97 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.38 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.83 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.40 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.06-3.18 (2H, m), 2.62-2.66 (2H, m), 2.36-2.54 (1H, m), 2.07-2.21 (2H, m), 1.72-1.92 (4H, m)
58	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 51	製造例 3	484. 62	[M+H] ⁺	8.82-8.86 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.00 (1H, s), 7.89 (1H, dt, J = 7.9 Hz), 7.29-7.43 (3H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 6.99 (1H, br s), 6.55 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.21-4.33 (2H, m), 3.51-3.61 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.02-3.16 (2H, m), 2.62-2.66 (2H, m), 2.39-2.54 (1H, m), 2.05-2.19 (2H, m), 1.73-1.89 (4H, m), 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz)
59	1-(4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン			製造例 3 合成文 献37	484. 44	[M+H] ⁺	8.85-8.89 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.99 (1H, s), 7.90 (1H, dt, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.30-7.44 (3H, m), 7.01-7.10 (3H, m), 6.58 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.71-4.79 (2H, m), 4.19-4.33 (4H, m), 3.56-3.78 (2H, m), 3.01-3.68 (1H, m), 2.68-2.85 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz)

10

20

30

40

50

60	N-(4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メチルイソインドリン-5-アミン		実施例 51	製造例 5	428. 58	[M+H] ⁺	8.85-8.89 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.6, 1.6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.05 (1H, s), 7.90 (1H, dt, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 7.21-7.32 (2H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 6.59 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.39 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.91 (4H, s), 3.83 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.40 (3H, s), 2.62 (3H, s)
61	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-(2-メトキシエチル)イソインドリン-5-アミン		実施例 51	製造例 3 合成文 献5	442. 52	[M+H] ⁺	8.84-8.87 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.6, 1.6 Hz m), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.99 (1H, s), 7.90 (1H, dt, J = 5.3 Hz), 7.42-7.45 (1H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 6.95-7.11 (2H, m), 6.56 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.01 (4H, br s), 3.57-3.70 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.00 (2H, t, J = 5.6 Hz), 1.57-1.63 (3H, m).
62	2-(2-メトキシエチル)-N-(4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)イソインドリン-5-アミン		実施例 51	製造例 5 合成文 献5	472. 61	[M+H] ⁺	8.82-8.92 (1H, m), 8.59-8.68 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.05 (1H, s), 7.87-7.93 (1H, m), 7.21-7.41 (3H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 6.55-6.63 (1H, m), 4.38 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.93-4.05 (4H, m), 3.83 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.60 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.37-3.44 (6H, m), 2.96 (2H, t, J = 5.6 Hz).
63	2-メチル-1-(4-(2-((2-メチルイソインドリン-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール		実施例 51	製造例 17	442. 54	[M+H] ⁺	8.84-8.90 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.05 (1H, s), 7.87-7.94 (1H, m), 7.40-7.53 (1H, m), 7.06-7.34 (4H, m), 6.59 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.17 (2H, s), 3.97 (4H, s), 2.66 (3H, s), 1.28 (6H, s).

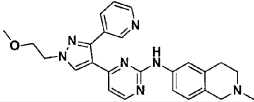
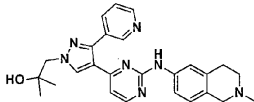
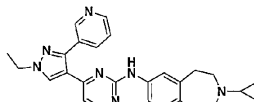
10

20

30

40

50

64	N-(4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン		実施例 51	製造例 5 合成文 献36	442. 54	[M+H] ⁺	8.84-8.88 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.6, 1.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.07 (1H, s), 7.89 (1H, dt, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.22-7.33 (3H, m), 6.87-7.00 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.38 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.83 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.58 (2H, s), 3.40 (3H, s), 2.84-2.94 (2H, m), 2.68-2.76 (2H, m), 2.48 (3H, s).
65	2-メチル-1-(4-(2-((2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール		実施例 51	製造例 17 合成文 献36	456. 64	[M+H] ⁺	8.84-8.88 (1H, m), 8.62 (1H, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.03 (1H, s), 7.91 (1H, dt, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.21-7.35 (3H, m), 7.02 (1H, s), 6.87-6.96 (1H, m), 6.56 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.17 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.87 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.45 (3H, s), 1.28 (6H, s).
66	3-シクロプロピル-N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-アミン		実施例 51	製造例 3 製造例 44	452. 41	[M+H] ⁺	8.82-8.88 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.01 (1H, s), 7.87-7.94 (1H, m), 7.36-7.24 (3H, m), 6.99-7.02 (2H, m), 6.54 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.72-2.86 (8H, m), 1.73-1.84 (1H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.51-0.80 (4H, m).

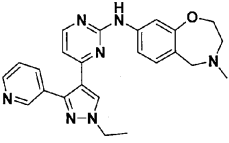
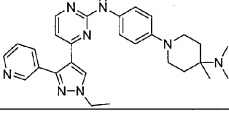
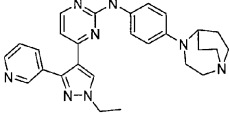
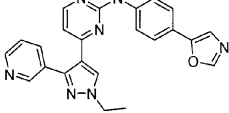
10

20

30

40

50

67	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-8-アミン		実施例 51	製造例 3 合成文 献18	428. 50	[M+H] ⁺	8.83-8.87 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.03 (1H, s), 7.89 (1H, dt, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.28-7.37 (2H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 6.58 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.09-4.18 (2H, m), 3.82 (2H, s), 3.05-3.16 (2H, m), 2.48 (3H, s), 1.60 (3H, t, J = 7.4 Hz).
68	N-(4-(4-(ジメチルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 51	製造例 3 製造例 38	483. 52	[M+H] ⁺	8.84 - 8.87 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.20 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.99 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.28 - 7.37 (3 H, m), 6.84 - 6.92 (3 H, m), 6.50 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.28 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.30 (2 H, ddd, J=11.8, 7.7, 3.6 Hz), 3.01 (2 H, ddd, J=11.8, 8.2, 3.5 Hz), 2.21 - 2.29 (6 H, m), 1.80 - 1.95 (2 H, m), 1.54 - 1.73 (5 H, m), 0.95 (3 H, s)
69	N-(4-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 51	製造例 3 合成文 献45	467. 57	[M+H] ⁺	8.86 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.60 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.20 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.90 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.28 - 7.38 (3 H, m), 6.91 (1 H, s), 6.68 - 6.77 (2 H, m), 6.50 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.95 - 4.04 (1 H, m), 3.42 - 3.54 (2 H, m), 2.90 - 3.21 (6 H, m), 2.06 - 2.22 (2 H, m), 1.75 (2 H, ddt, J=14.3, 9.6, 4.8, 4.8 Hz), 1.53 - 1.62 (3 H, m)
70	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 51	製造例 3 合成文 献46	410. 29	[M+H] ⁺	8.85 - 8.88 (1 H, m), 8.61 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.29 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.01 (1 H, s), 7.86 - 7.94 (2 H, m), 7.20 - 7.70 (7 H, m), 6.64 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.28 (2 H, q, J=7.3 Hz), 1.60 (3 H, t, J=7.4 Hz)

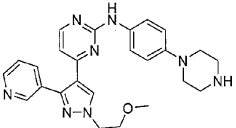
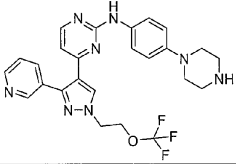
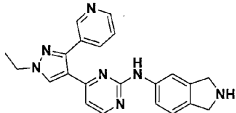
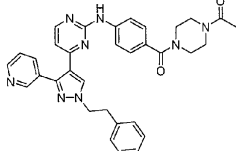
10

20

30

40

50

71	4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン			製造例 5 合成文 献14	457. 42	[M+H] ⁺	8.86 (1 H, dd, J=2.3, 0.7 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.22 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.87 – 7.91 (1 H, m), 7.27 – 7.36 (3 H, m), 6.80 – 6.88 (3 H, m), 6.55 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.38 (2 H, t, J=5.1 Hz), 3.83 (2 H, t, J=5.1 Hz), 3.40 (3 H, s), 3.00 – 3.13 (8 H, m)
72	N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 71	製造例 10 合成文 献14	511. 55	[M+H] ⁺	8.84 – 8.87 (1 H, m), 8.63 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.23 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.03 (1 H, s), 7.88 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.28 – 7.41 (3 H, m), 6.80 – 6.95 (3 H, m), 6.54 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.40 – 4.55 (4 H, m), 3.01 – 3.13 (8 H, m)
73	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)イソインドリン-5-アミン		実施例 71	製造例 3 合成文 献47	384. 47	[M+H] ⁺	8.83–8.87 (1H, m), 8.58–8.63 (1H, m), 8.22–8.27 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.87–7.92 (1H, m), 7.46–7.49 (1H, m), 7.28–7.34 (1H, m), 6.99–7.22 (3H, m), 6.58 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.17–4.33 (6H, m), 4.07 (1H, br s), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz).
74	1-(4-(4-((4-(1-フェネチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン			製造例 93	573. 47	[M+H] ⁺	8.84 – 8.88 (1 H, m), 8.63 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.29 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.91 (1 H, dt, J=7.7, 2.1 Hz), 7.78 (1 H, s), 7.51 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.28 – 7.39 (6 H, m), 7.15 – 7.23 (3 H, m), 6.61 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.45 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.47 – 3.78 (8 H, m), 3.28 (2 H, t, J=7.3 Hz), 2.15 (3 H, s)

10

20

30

40

50

75	1-(6-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン		実施例 74	実施例 168		8.82 - 8.89 (1 H, m), 8.54 - 8.66 (1 H, m), 8.17 - 8.34 (1 H, m), 7.95 - 8.03 (1 H, m), 7.91 (1 H, dt, J=7.8, 1.9 Hz), 7.24 - 7.36 (4H, m), 6.94 - 7.08 (1 H, m), 6.59 (1 H, dd, J=5.1, 1.2 Hz), 4.68, 4.57 (合わせて2 H, 共にs), 4.28 (2 H, q, J=7.5 Hz), 3.80, 3.65 (合わせて2 H, 共にt, J=5.9 Hz), 2.73 - 2.88 (2 H, m), 2.18, 2.17 (合わせて3 H, 共にs), 1.59 (3 H, t, J=7.3 Hz)
76	N-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン			製造例 70	527. 45	[M+H] ⁺ 8.85 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.22 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.88 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.27 - 7.35 (3 H, m), 7.07 (1 H, s), 6.81 - 6.88 (2 H, m), 6.53 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.02 - 5.10 (1 H, m), 3.94 - 4.24 (4 H, m), 3.56 (2 H, t, J=5.6 Hz), 3.33 - 3.43 (3 H, m), 3.12 - 3.21 (4 H, m), 2.36 - 2.70 (8 H, m)
77	N-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	製造例 104	541. 50	[M+H] ⁺ 8.84 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.22 (1 H, d, J=4.9 Hz), 7.94 (1 H, s), 7.87 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.28 - 7.37 (3 H, m), 7.16 (1 H, s), 6.81 - 6.89 (2 H, m), 6.52 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.76 (2 H, d, J=6.3 Hz), 4.46 (2 H, d, J=6.3 Hz), 4.41 (2 H, s), 3.56 (2 H, t, J=5.6 Hz), 3.38 (3 H, s), 3.11 - 3.22 (4 H, m), 2.62 - 2.72 (6 H, m), 1.35 (3 H, s)

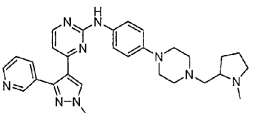
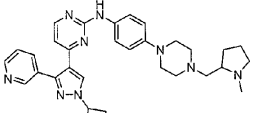
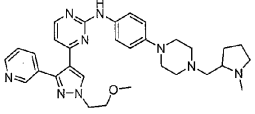
10

20

30

40

50

78	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	実施例 151	524. 42	[M+H] ⁺	8.83 – 8.85 (1 H, m), 8.60 (1 H, dd, J=4.8, 1.6 Hz), 8.20 (1 H, d, J=5.1 Hz), 7.97 (1 H, s), 7.87 (1 H, dt, J=7.8, 2.0 Hz), 7.27 – 7.37 (3 H, m), 7.04 (1 H, s), 6.84 (2 H, d, J=9.0 Hz), 6.50 (1 H, d, J=5.1 Hz), 4.25 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.01 – 3.18 (5 H, m), 2.49 – 2.66 (5 H, m), 2.43 (3 H, s), 2.29 – 2.38 (2 H, m), 2.08 – 2.24 (1 H, m), 1.92 – 2.08 (2 H, m), 1.63 – 1.87 (2 H, m), 1.55 – 1.60 (3 H, m)
79	N-(4-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	実施例 137	552. 70	[M+H] ⁺	8.87 (1 H, dd, J=2.3, 1.0 Hz), 8.63 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.21 – 8.26 (1 H, m), 8.15 (1 H, s), 7.91 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.28 – 7.37 (3 H, m), 7.03 (1 H, s), 6.80 – 6.90 (2 H, m), 6.52 (1 H, d, J=4.9 Hz), 5.54 (1 H, tt, J=7.6, 6.2 Hz), 5.07 – 5.20 (4 H, m), 3.04 – 3.18 (6 H, m), 2.56 – 2.69 (5 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.15 – 2.42 (3 H, m), 1.88 – 2.08 (1 H, m), 1.54 – 1.85 (2 H, m)
80	4-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	実施例 71	554. 60	[M+H] ⁺	8.86 (1 H, dd, J=2.3, 1.0 Hz), 8.60 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.21 (1 H, d, J=5.0 Hz), 8.04 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.8, 1.9 Hz), 7.25 – 7.35 (3 H, m), 7.08 (1 H, s), 6.76 – 6.89 (2 H, m), 6.54 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.37 (2 H, t, J=5.1 Hz), 3.82 (2 H, t, J=5.1 Hz), 3.39 (3 H, s), 3.01 – 3.17 (6 H, m), 2.49 – 2.67 (5 H, m), 2.43 (3 H, s), 2.13 – 2.40 (3 H, m), 1.90 – 2.07 (1 H, m), 1.66 – 1.87 (2 H, m)

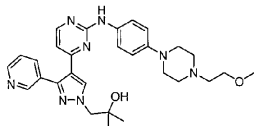
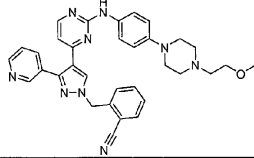
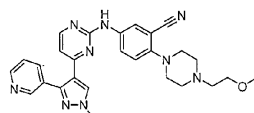
10

20

30

40

50

81	1-((4-(2- ((4-(4-(2- メトキシ エチル)ピ ペラジン- 1-イル)フ ェニル)ア ミノ)ピリ ミジン-4- イル)-3- (ピリジン- 3-イル)- 1H-ピラゾ ール-1-イ ル)-2-メチ ルプロパ ン-2-オール		実施例 76	製造例 97	529. 41	[M+H] ⁺	8.82 – 8.86 (1 H, m), 8.59 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.21 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.88 (1 H, dt, J=7.8, 1.9 Hz), 7.25 – 7.35 (4 H, m), 6.83 (2 H, d, J=8.9 Hz), 6.52 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.15 (2 H, s), 3.57 (2 H, t, J=5.4 Hz), 3.38 (3 H, s), 3.07 – 3.26 (4 H, m), 2.61 – 2.77 (6 H, m), 1.27 (6 H, s)
82	2-((4-(2- ((4-(4-(2- メトキシ エチル)ピ ペラジン- 1-イル)フ ェニル)ア ミノ)ピリ ミジン-4- イル)-3- (ピリジン- 3-イル)- 1H-ピラゾ ール-1-イ ル)メチル) ベンゾニ トリル		実施例 76	実施例 157	572. 42	[M+H] ⁺	8.83 – 8.87 (1 H, m), 8.61 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.22 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.13 (1 H, s), 7.88 (1 H, dt, J=8.1, 1.9 Hz), 7.70 – 7.77 (1 H, m), 7.57 – 7.66 (1 H, m), 7.40 – 7.51 (2 H, m), 7.26 – 7.34 (3 H, m), 7.15 (1 H, s), 6.80 – 6.89 (2 H, m), 6.53 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.60 (2 H, s), 3.56 (2 H, t, J=5.6 Hz), 3.38 (3 H, s), 3.11 – 3.24 (4 H, m), 2.62 – 2.72 (6 H, m)
83	5-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)- 1H-ピラゾ ール-4-イ ル)ピリミ ジン-2-イ ル)アミ ノ)-2-(4- (2-メトキ シエチル) ピペラジ ン-1-イル) ベンゾニ トリル		実施例 76	製造例 103	510	[M+H] ⁺	8.80–8.81 (1H, m), 8.59–8.61 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88–7.93 (1H, m), 7.43–7.47 (1H, m), 7.31–7.36 (1H, m), 7.04 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.61 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.25–4.33 (2H, m), 3.54–3.58 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.19–3.23 (4H, m), 2.66–2.75 (6H, m), 1.58–1.64 (3H, m)

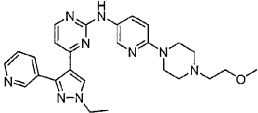
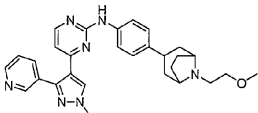
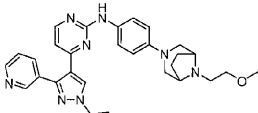
10

20

30

40

50

84	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(6-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	実施例 155	486	[M+H] ⁺	8.83-8.84 (1H, m), 8.59-8.61 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.19 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.86-7.89 (1H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 7.29-7.32 (1H, m), 7.00 (1H, s), 6.51-6.59 (2H, m), 4.27 (2H, q, J = 4.6 Hz), 3.51-3.59 (6H, m), 3.38 (3H, s), 2.61-2.66 (6H, m), 1.58-1.61 (3H, m)
85	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(8-(2-メトキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	製造例 98	510. 57	[M+H] ⁺	8.85 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.58 - 8.62 (1 H, m), 8.23 (1 H, dd, J=5.1, 1.2 Hz), 7.99 (1 H, s), 7.86 - 7.93 (1 H, m), 7.26 - 7.43 (4 H, m), 7.09 - 7.21 (2 H, m), 6.54 (1 H, dd, J=5.1, 0.8 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.54 (2 H, dt, J=8.9, 6.3 Hz), 3.26 - 3.42 (5 H, m), 2.76 - 3.12 (1 H, m), 2.66 (1 H, t, J=6.1 Hz), 2.51 (1 H, t, J=6.1 Hz), 2.32 - 2.45 (1 H, m), 1.79 - 2.06 (3 H, m), 1.34 - 1.74 (7 H, m)
86	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(8-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	実施例 143	511. 39	[M+H] ⁺	8.83 - 8.88 (1 H, m), 8.60 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.19 (1 H, d, J=4.9 Hz), 7.97 (1 H, s), 7.88 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.25 - 7.33 (3 H, m), 7.15 - 7.23 (1 H, m), 6.70 (2 H, d, J=8.9 Hz), 6.48 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.25 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.58 (2 H, t, J=5.9 Hz), 3.40 - 3.49 (2 H, m), 3.38 (3 H, s), 3.24 - 3.34 (2 H, m), 3.00 - 3.10 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=5.8 Hz), 1.92 - 2.03 (2 H, m), 1.74 - 1.85 (2 H, m), 1.57 (3 H, t, J=7.3 Hz)

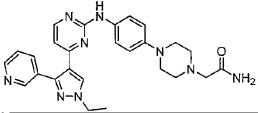
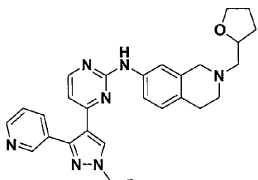
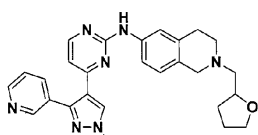
10

20

30

40

50

87	2-(4-(4- ((4-(1-エ チル-3-(ピ リジン-3- イル)-1H- ピラゾー ル-4-イル) ピリミジ ン-2-イル) アミノ)フ ェニル)ピ ペラジン- 1-イル)ア セトアミ ド		実施例 76	実施例 151	484	[M+H] ⁺	CD ₃ OD 8.60-8.61 (1H, m), 8.35-8.38 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.88-7.92 (1H, m), 7.27-7.29 (1H, m), 7.11- 7.14 (2H, m), 6.64-6.68 (3H, m), 4.16-4.24 (2H, m), 3.04- 3.08 (4H, m), 2.99 (2H, s), 2.60-2.64 (4H, m), 1.46 (3H, t, J = 7.3 Hz)
88	N-(4-(1-エ チル-3-(ピ リジン-3- イル)-1H- ピラゾー ル-4-イル) ピリミジ ン-2-イ ル)-2-((テ トラヒド ロフラン- 2-イル)メ チル)- 1,2,3,4-テ トラヒド ロイソキ ノリン-7- アミン		実施例 76	実施例 169	482. 28	[M+H] ⁺	8.83-8.87 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.01 (1H, s), 7.90 (1H, dt, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.20-7.35 (3H, m), 6.86-7.03 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.11-4.22 (1H, m), 3.64-3.95 (6H, m), 2.77-2.92 (2H, m), 2.62-2.69 (2H, m), 1.81-2.10 (4H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.4 Hz).
89	N-(4-(1-エ チル-3-(ピ リジン-3- イル)-1H- ピラゾー ル-4-イル) ピリミジ ン-2-イ ル)-2-((テ トラヒド ロフラン- 2-イル)メ チル)- 1,2,3,4-テ トラヒド ロイソキ ノリン-6- アミン		実施例 76	実施例 168	482. 25	[M+H] ⁺	8.84-8.89 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J = 5.0, 1.7 Hz), 8.24 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.00 (1H, s), 7.89 (1H, dt, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.22-7.34 (3H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 6.54 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.12-4.22 (1H, m), 3.72- 3.96 (4H, m), 2.82-2.97 (4H, m), 2.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 1.79- 2.13 (4H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz).

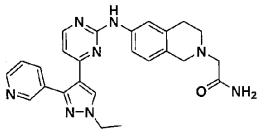
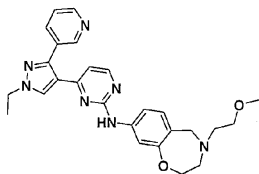
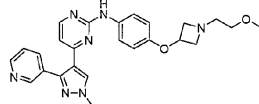
10

20

30

40

50

90	2-(6-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセトアミド		実施例 76	実施例 168	455. 51	[M+H] ⁺	8.84-8.88 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.00 (1H, s), 7.89 (1H, dt, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.17-7.36 (3H, m), 6.87-7.05 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.44 (2H, br s), 4.29 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.70 (2H, s), 3.20 (2H, s), 2.79-2.97 (4H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.4 Hz).
91	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-4-(2-メトキシエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-8-アミン		実施例 76	製造例 69	472. 58	[M+H] ⁺	8.82-8.88 (1H, m), 8.61-8.63 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.03 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 7.01-7.25 (3H, m), 6.58 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.08-4.17 (2H, m), 3.97-4.07 (2H, m), 3.53-3.68 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.25-3.34 (2H, m), 2.77-2.89 (2H, m), 1.61 (3H, t, J = 7.3 Hz).
92	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-((1-(2-メトキシエチル)アゼチジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	実施例 145	472. 58	[M+H] ⁺	8.84(1H, d, J=2.0 Hz), 8.61(1H, dd, J=5.2, 1.5 Hz), 8.22(1H, d, J=5.5 Hz), 7.98(1H, s), 7.90(1H, dt, J=8.0, 2.2 Hz), 7.24-7.42(3H, m), 6.93(1H, s), 6.69(2H, d, J=9.0 Hz), 6.54(1H, d, J=5.2 Hz), 4.72-4.84(1H, m), 4.28(2H, q, J=7.5 Hz), 3.86-3.95(2H, m), 3.42(2H, t, J=5.3 Hz), 3.36(3H, s), 3.10-3.19(2H, m), 2.71(2H, t, J=5.1 Hz), 1.60(3H, t, J=7.5 Hz).

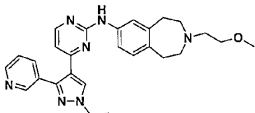
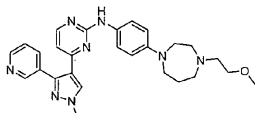
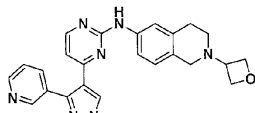
10

20

30

40

50

93	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-アミン		実施例 76	実施例 171	470. 36	[M+H] ⁺	8.83-8.88 (1H, m), 8.62 (1H, d, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.00 (1H, s), 7.91 (1H, dt, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.25-7.37 (3H, m), 6.93-7.04 (2H, m), 6.55 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.54-3.72 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.77-3.10 (10H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.4 Hz).
94	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(2-メトキシエチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	製造例 96	499. 58	[M+H] ⁺	8.84 - 8.87 (1 H, m), 8.59 - 8.63 (1 H, m), 8.18 (1 H, d, J=5.6 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.87 - 7.93 (1 H, m), 7.29 - 7.36 (3 H, m), 6.76 (1 H, s), 6.62 (2 H, d, J=8.9 Hz), 6.47 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.1 Hz), 3.40 - 3.61 (6 H, m), 3.36 (3 H, s), 2.80 - 2.93 (2 H, m), 2.65 - 2.80 (4 H, m), 1.93 - 2.06 (2 H, m), 1.59 (3 H, t, J=7.6 Hz)
95	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-(オキセタン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン		実施例 76	実施例 168	454. 37	[M+H] ⁺	8.85-8.90 (1H, m), 8.59-8.65 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.00 (1H, s), 7.90 (1H, dt, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.25-7.34 (3H, m), 7.02 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.56 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.72-4.80 (4H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.62-3.79 (1H, m), 3.52 (2H, s), 2.83-2.96 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz).

10

20

30

40

50

96	N-(4-(4-((4,4-ジメチルオキシタン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	実施例 151 合成文 献 48	525. 49	[M+H] ⁺	8.85 (1 H, dd, J=2.3, 0.7 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.20 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=8.0, 1.8 Hz), 7.28 – 7.39 (3 H, m), 7.10 (1 H, s), 6.82 – 6.89 (2 H, m), 6.51 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.78 – 4.88 (1 H, m), 4.27 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.12 – 3.18 (4 H, m), 2.77 (1 H, dd, J=13.5, 8.2 Hz), 2.64 – 2.71 (4 H, m), 2.61 (1 H, dd, J=13.2, 4.0 Hz), 2.45 (1 H, dd, J=10.7, 7.7 Hz), 2.14 (1 H, dd, J=10.9, 7.3 Hz), 1.58 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (3 H, s), 1.41 (3 H, s)
97	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	実施例 151	511. 40	[M+H] ⁺	8.86 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.21 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.8, 1.9 Hz), 7.27 – 7.38 (3 H, m), 7.02 (1 H, s), 6.81 – 6.90 (2 H, m), 6.52 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.5 Hz), 3.71 – 3.92 (3 H, m), 3.54 (1 H, dd, J=8.6, 5.9 Hz), 3.14 (4 H, t, J=4.9 Hz), 2.34 – 2.68 (7 H, m), 1.98 – 2.11 (1 H, m), 1.52 – 1.70 (4 H, m)
98	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-((3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	実施例 151 合成文 献 49	511. 47	[M+H] ⁺	8.85 (1 H, s), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.7 Hz), 8.21 (1 H, d, J=5.1 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.88 (1 H, dt, J=7.8, 2.0 Hz), 7.28 – 7.38 (3 H, m), 6.94 (1 H, s), 6.84 (2 H, d, J=9.0 Hz), 6.52 (1 H, d, J=5.1 Hz), 4.53 (2 H, d, J=5.6 Hz), 4.36 (2 H, d, J=5.6 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.04 – 3.19 (4 H, m), 2.62 (2 H, s), 2.47 – 2.56 (4 H, m), 1.59 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.43 (3 H, s)

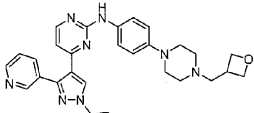
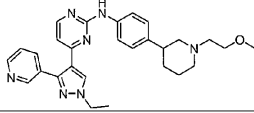
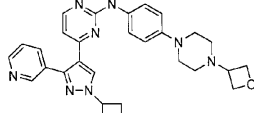
10

20

30

40

50

99	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	実施例 151	497	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.59-8.62 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.87-7.90 (1H, m), 7.29-7.36 (3H, m), 6.83-6.89 (3H, m), 6.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.81-4.86 (2H, m), 4.43-4.48 (2H, m), 4.23-4.31 (2H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 3.11-3.15 (4H, m), 2.78-2.80 (2H, m), 2.55-2.59 (4H, m), 1.56-1.62 (3H, m)
100	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 76	製造例 102	484	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.00 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30-7.39 (1H, m), 7.07-7.27 (3H, m), 6.55 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.35 (3H, s), 3.00-3.04 (2H, m), 2.78-2.89 (1H, m), 2.58-2.62 (2H, m), 1.77-2.04 (5H, m), 1.57-1.63 (3H, m), 1.38-1.51 (1H, m)
101	4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン			製造例 135	511	[M+H] ⁺	8.86-8.87 (1H, m), 8.62-8.65 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.15 (1H, s), 7.89-7.93 (1H, m), 7.30-7.37 (3H, m), 6.85-6.89 (3H, m), 6.54 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.52-5.57 (1H, m), 5.08-5.19 (4H, m), 4.65-4.74 (4H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.17-3.21 (4H, m), 2.50-2.54 (4H, m)

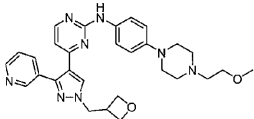
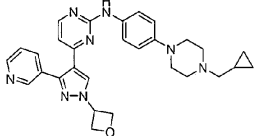
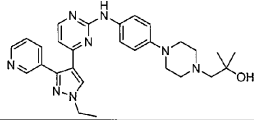
10

20

30

40

50

102	N-(4-(4-(2-メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-(オキセタン-3-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 101	製造例 139	527	[M+H] ⁺	8.82-8.83 (1H, m), 8.60-8.63 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.95 (1H, s), 7.84-7.88 (1H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 6.85-6.88 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.87-4.92 (2H, m), 4.52-4.60 (4H, m), 3.60-3.67 (1H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.38 (3H, s), 3.17-3.21 (4H, m), 2.63-2.70 (6H, m)
103	N-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-(オキセタン-3-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 101	製造例 144	509	[M+H] ⁺	8.86-8.87 (1H, m), 8.62-8.64 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.15 (1H, s), 7.90-7.92 (1H, m), 7.30-7.36 (3H, m), 6.89 (1H, s), 6.86-6.89 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.53-5.55 (1H, m), 5.08-5.19 (4H, m), 3.19-3.22 (4H, m), 2.72-2.75 (4H, m), 2.35 (2H, d, J = 5.4 Hz), 0.92 (1H, m), 0.55-0.58 (2H, m), 0.15-0.16 (2H, m)
104	1-(4-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール		実施例 151		499.46	[M+H] ⁺	8.86 (1 H, dd, J=2.3, 0.7 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.21 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.27 - 7.37 (3 H, m), 6.95 - 7.03 (1 H, m), 6.79 - 6.91 (2 H, m), 6.52 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.10 - 3.20 (4 H, m), 2.77 - 2.86 (4 H, m), 2.40 (2 H, s), 1.59 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.20 (6 H, s)

10

20

30

40

50

105	1-(4-(4- ((4-(1-エ チル-3-(ピ リジン-3- イル)-1H- ピラゾー ル-4-イル) ピリミジ ン-2-イル) アミノ)フ ェニル)ピ ペラジン- 1-イル)-3- メトキシ プロパン- 2-オール		実施例 104	実施例 151	515. 47	[M+H]]+	8.85 (1 H, d, J=2.0 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 8.21 (1 H, d, J=5.1 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.88 (1 H, dt, J=7.9, 1.8 Hz), 7.28 - 7.38 (3 H, m), 6.97 - 7.03 (1 H, m), 6.85 (2 H, d, J=9.0 Hz), 6.52 (1 H, d, J=5.4 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.91 - 3.98 (1 H, m), 3.34 - 3.51 (5 H, m), 3.09 - 3.21 (4 H, m), 2.75 - 2.89 (2 H, m), 2.58 - 2.64 (2 H, m), 2.55 (1 H, dd, J=12.3, 10.1 Hz), 2.44 (1 H, dd, J=12.5, 3.7 Hz), 1.59 (3 H, t, J=7.3 Hz)
106	1-(7-((4- (1-エチル- 3-(ピリジ ン-3-イ ル)-1H-ピ ラゾール- 4-イル)ピ リミジン- 2-イル)ア ミノ)-3,4- ジヒドロ イソキノ リン- 2(1H)-イ ル)-2-メチ ルプロパ ン-2-オール		実施例 104	実施例 169	470. 36	[M+H]]+	8.84-8.87 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.99 (1H, s), 7.89 (1H, dt, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.19-7.34 (3H, m), 6.91-7.08 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.79-3.94 (2H, m), 2.85-3.10 (4H, m), 2.60 (2H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 (6H, s)
107	1-(3-(4- ((4-(1-(2- メトキシ エチル)-3- (ピリジン- 3-イル)- 1H-ピラゾ ール-4-イ ル)ピリミ ジン-2-イ ル)アミノ) フェノキ シ)アゼチ ジン-1-イ ル)-2-メチ ルプロパ ン-2-オール		実施例 104	製造例 99	516. 67	[M+H]]+	8.80-8.88(1H, m), 8.60(1H, dd, J=5.0, 2.0 Hz), 8.23(1H, d, J=5.2 Hz), 8.04(1H, s), 7.89(1H, dt, J=7.7, 1.5 Hz), 7.24-7.42(3H, m), 7.00(1H, s), 6.66(2H, d, J=8.8 Hz), 6.57(1H, d, J=5.0 Hz), 4.70-4.85(1H, m), 4.37(2H, t, J=5.3 Hz), 3.88-4.00(2H, m), 3.83(2H, t, J=5.3 Hz), 3.39(3H, s), 3.25-3.37(2H, m), 2.53(2H, s), 1.52(6H, m).

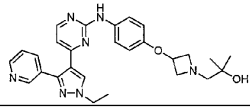
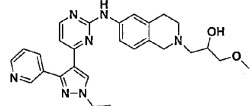
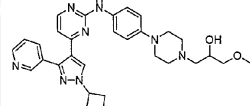
10

20

30

40

50

108	1-(3-(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール		実施例 104	実施例 145	486. 61	[M+H] +	8.83(1H, s), 8.59(1H, dd, J=4.8, 1.1 Hz), 8.21(1H, d, J=5.2 Hz), 7.96(1H, s), 7.88(1H, dt, J=7.4, 1.7 Hz), 7.21-7.44(3H, m), 7.00(1H, s), 6.66(2H, d, J=9.3 Hz), 6.54(1H, d, J=5.6 Hz), 4.70-4.85(1H, m), 4.26(2H, q, J=7.4 Hz), 3.88-4.01(2H, m), 3.26-3.40(2H, m), 2.52(2H, s), 1.7-2.0 (1H, br s), 1.58(3H, t, J=7.4 Hz), 1.14(6H, s).
109	1-(6-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール		実施例 104	実施例 168	486. 53	[M+H] +	8.84-8.88 (1H, m), 8.58-8.65 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.00 (1H, s), 7.90 (1H, dt, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.28-7.35 (3H, m), 6.87-6.98 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.95-4.07 (1H, m), 3.54-3.84 (2H, m), 3.43-3.54 (2H, m), 3.42 (3H, s), 2.54-2.96 (6H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.4 Hz).
110	1-メトキシ-3-(4-(4-((4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ペラジン-1-イル)プロパン-2-オール		実施例 104	実施例 137	543. 49	[M+H] +	8.87 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.63 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.24 (1 H, d, J=4.9 Hz), 8.15 (1 H, s), 7.91 (1 H, dt, J=8.1, 1.9 Hz), 7.29 - 7.38 (3 H, m), 7.08 - 7.15 (1 H, m), 6.81 - 6.89 (2 H, m), 6.53 (1 H, d, J=4.9 Hz), 5.48 - 5.59 (1 H, m), 5.07 - 5.20 (4 H, m), 3.90 - 4.01 (1 H, m), 3.36 - 3.51 (5 H, m), 3.12 - 3.19 (4 H, m), 2.76 - 2.88 (2 H, m), 2.41 - 2.67 (4 H, m)

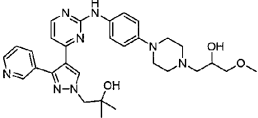
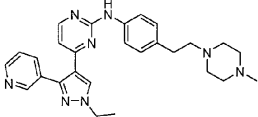
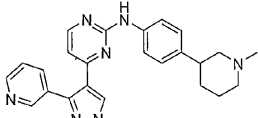
10

20

30

40

50

111	1-(4-(2- ((4-(4-(2- ヒドロキ シ-3-メト キシプロ ピル)ピペ ラジン-1- イル)フェ ニル)アミ ノ)ピリミ ジン-4-イ ル)-3-(ピ リジン-3- イル)-1H- ピラゾー ル-1-イ ル)-2-メチ ルプロパ ン-2-オール		実施例 104	製造例 97	559. 44	[M+H]]+	8.82 - 8.87 (1 H, m), 8.59 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.22 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.88 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.26 - 7.36 (4 H, m), 6.77 - 6.87 (2 H, m), 6.53 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.15 (2 H, s), 3.88 - 4.00 (1 H, m), 3.28 - 3.57 (5 H, m), 3.06 - 3.22 (4 H, m), 2.74 - 2.88 (2 H, m), 2.39 - 2.68 (4 H, m), 1.27 (6 H, s)
112	4-(1-エチ ル-3-(ピリ ジン-3-イ ル)-1H-ピ ラゾール- 4-イル)- N-(4-(2- (4-メチル ピペラジ ン-1-イル) エチル)フ ェニル)ピ リミジン- 2-アミン			実施例 159	469	[M+H]]+	8.80-8.85 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.00 (1H, s), 7.88-7.91 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.06-7.11 (3H, m), 6.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 2.45-2.81 (12H, m), 2.40 (3H, s) 1.57-1.62 (3H, m)
113	4-(1-エチ ル-3-(ピリ ジン-3-イ ル)-1H-ピ ラゾール- 4-イル)- N-(4-(1-メ チルピペ リジン-3- イル)フェ ニル)ピリ ミジン-2- アミン		実施例 112	製造例 102	440	[M+H]]+	8.84-8.85 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.87-7.92 (1H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.10-7.17 (3H, m), 6.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 3.11-3.15 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.44 (3H, s) 2.08-2.17 (2H, m), 1.84-1.98 (3H, m), 1.57-1.62 (3H, m), 1.47-1.49 (1H, m)

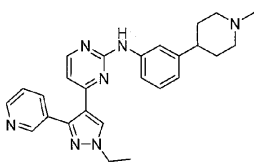
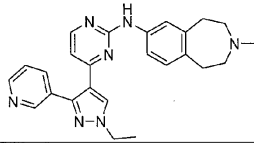
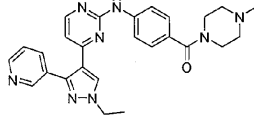
10

20

30

40

50

114	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 112	製造例 71	440	[M+H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.61-8.63 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.05 (1H, s), 7.88-7.93 (1H, m), 7.46-7.47 (1H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.10 (1H, s), 6.88-6.91 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24-4.33 (2H, m), 2.95-3.00 (2H, m), 2.40-2.52 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.01-2.10 (2H, m), 1.79-1.87 (4H, m), 1.57-1.62 (3H, m)
115	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-アミン		実施例 112	実施例 171	426	[M+H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.28-7.34 (3H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 6.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 2.87-2.92 (4H, m), 2.56-2.58 (4H, m), 2.38 (3H, s), 1.50 (3H, t, J = 7.3 Hz)
116	(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン		実施例 112	製造例 90	469. 47	[M+H] ⁺	8.84 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.29 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.91 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.50 - 7.56 (2 H, m), 7.31 - 7.37 (3 H, m), 7.23 (1 H, s), 6.64 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.29 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.44 - 3.83 (4 H, m), 2.36 - 2.71 (4 H, m), 2.33 (3 H, s), 1.61 (3 H, t, J=7.4 Hz)

10

20

30

40

50

117	(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(8-メチル-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メタノン		実施例 112	製造例 95	495. 27	[M+H] ⁺	8.84 (1 H, dd, J=2.3, 1.0 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.29 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.92 (1 H, dt, J=8.1, 1.9 Hz), 7.49 – 7.56 (2 H, m), 7.28 – 7.38 (3 H, m), 7.23 (1 H, s), 6.63 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.29 (2 H, q, J=7.4 Hz), 2.93 – 3.57 (6 H, m), 2.30 (3 H, s), 1.66 – 2.04 (4 H, m), 1.61 (3 H, t, J=7.4 Hz)
118	(8-シクロペンチル-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノン		実施例 112	製造例 95	549. 57	[M+H] ⁺	8.83 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.28 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.92 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.52 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.27 – 7.38 (3 H, m), 7.18 (1 H, s), 6.63 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.30 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.00 – 3.54 (6 H, m), 2.65 – 2.77 (1 H, m), 1.68 – 1.97 (6 H, m), 1.28 – 1.64 (9 H, m)
119	(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メタノン		実施例 112	製造例 90	497. 44	[M+H] ⁺	8.82 – 8.85 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.8, 1.5 Hz), 8.29 (1 H, d, J=4.9 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.87 – 7.95 (1 H, m), 7.54 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.30 – 7.39 (3 H, m), 7.15 (1 H, s), 6.63 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.30 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.43 – 3.84 (4 H, m), 2.67 – 2.79 (1 H, m), 2.40 – 2.63 (4 H, m), 1.61 (3 H, t, J=7.6 Hz), 1.06 (6 H, d, J=6.6 Hz)

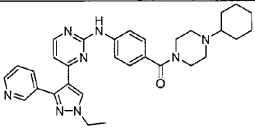
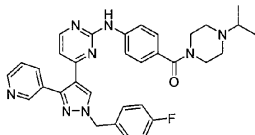
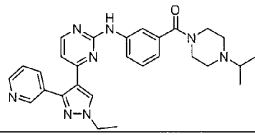
10

20

30

40

50

120	(4-シクロ ヘキシル ピペラジ ン-1-イ ル)(4-((4- (1-エチル- 3-(ピリジ ン-3-イ ル)-1H-ピ ラゾール- 4-イル)ピ リミジン- 2-イル)ア ミノ)フェ ニル)メタ ノン		実施例 112	製造例 90	537. 33	[M+H]]+	8.84 (1 H, d, J=2.0 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.29 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.91 (1 H, dt, J=7.9, 1.8 Hz), 7.53 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.29 - 7.39 (3 H, m), 6.63 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.29 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.33 - 3.93 (4 H, m), 2.40 - 2.74 (4 H, m), 2.21 - 2.37 (1 H, m), 1.76 - 1.95 (4 H, m), 1.60 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.03 - 1.39 (6 H, m)
121	(4-((4-(1- (4-フルオ ロベンジ ル)-3-(ピ リジン-3- イル)-1H- ピラゾール- 4-イル) ピリミジン- 2-イル) アミノ)フ ェニル)(4- イソプロ ピルピペ ラジン-1- イル)メタ ノン		実施例 112	製造例 94	577. 49	[M+H]]+	8.84 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.63 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.28 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.89 - 7.95 (2 H, m), 7.50 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.29 - 7.39 (5 H, m), 7.06 - 7.20 (3 H, m), 6.62 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.38 (2 H, s), 3.34 - 3.90 (4 H, m), 2.67 - 2.80 (1 H, m), 2.40 - 2.64 (4 H, m), 1.06 (6 H, d, J=6.3 Hz)
122	(3-((4-(1- エチル-3- (ピリジン- 3-イル)- 1H-ピラゾ ール-4-イ ル)ピリミ ジン-2-イ ル)アミノ) フェニ ル)(4-イソ プロピル ピペラジ ン-1-イル) メタノン		実施例 112	製造例 91	497. 30	[M+H]]+	8.82 - 8.85 (1 H, m), 8.63 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.25 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.10 (1 H, s), 7.91 (1 H, dt, J=7.7, 2.1 Hz), 7.74 - 7.78 (1 H, m), 7.51 - 7.57 (1 H, m), 7.31 - 7.38 (1 H, m), 7.27 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.16 (1 H, s), 7.00 - 7.06 (1 H, m), 6.59 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.30 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.39 - 3.91 (4 H, m), 2.36 - 2.82 (5 H, m), 1.61 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.06 (6 H, d, J=6.3 Hz)

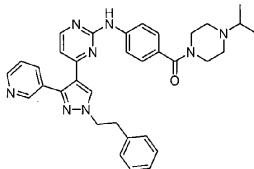
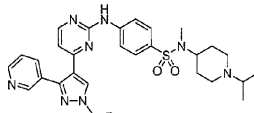
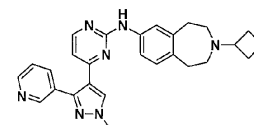
10

20

30

40

50

123	(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)(4-((4-(1-フェネチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)メタノン		実施例 112	製造例 93	573. 49	[M+H] ⁺	8.85 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.63 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.27 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.92 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.46 - 7.52 (2 H, m), 7.28 - 7.39 (5 H, m), 6.98 - 7.25 (4 H, m), 6.58 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.45 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.39 - 3.90 (4 H, m), 3.27 (2 H, t, J=7.3 Hz), 2.39 - 2.79 (5 H, m), 1.06 (6 H, d, J=6.6 Hz)
124	(4-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド		実施例 112	製造例 92	561. 27	[M+H] ⁺	8.82 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.32 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.93 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.62 - 7.71 (4 H, m), 7.30 - 7.40 (2 H, m), 6.70 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.31 (2 H, q, J=7.3 Hz), 2.60 - 2.92 (7 H, m), 2.11 - 2.23 (2 H, m), 1.40 - 1.65 (7 H, m), 1.01 (6 H, d, J=6.6 Hz)
125	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-3-(オキセタン-3-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-アミン		実施例 112	実施例 171	468. 40	[M+H] ⁺	8.83-8.88 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.00 (1H, s), 7.90 (1H, dt, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.22-7.35 (3H, m), 6.97-7.06 (2H, m), 6.55 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.60-4.73 (4H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.48-3.64 (1H, m), 2.81-2.99 (4H, m), 2.31-2.47 (4H, m), 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz).

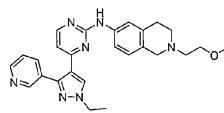
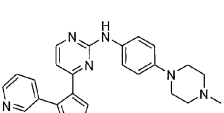
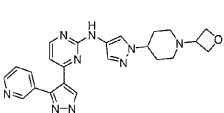
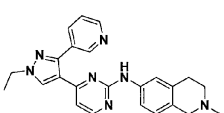
10

20

30

40

50

126	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-(2-メトキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン		実施例 112	実施例 168	456. 25	[M+H] ⁺	8.86 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.23 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.27 - 7.35 (2 H, m), 7.19 - 7.26 (1 H, m), 6.88 - 6.97 (2 H, m), 6.54 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.28 (2 H, q, J=7.5 Hz), 3.66 (2 H, s), 3.62 (2 H, t, J=5.8 Hz), 3.40 (3 H, s), 2.84 - 2.92 (2 H, m), 2.73 - 2.82 (4 H, m), 1.57 (3 H, t, J=7.3 Hz)
127	N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 112	製造例 101	413. 38	[M+H] ⁺	DMSO-d ₆ 13.45 - 13.62 (1 H, m), 9.14 - 9.20 (1 H, m), 8.69 - 8.73 (1 H, m), 8.50 - 8.65 (1 H, m), 8.28 - 8.44 (2 H, m), 7.90 - 8.00 (1 H, m), 7.36 - 7.51 (1 H, m), 7.28 (2 H, d, J=8.6 Hz), 6.74 (1 H, d, J=4.9 Hz), 6.67 (2 H, d, J=8.9 Hz), 2.98 - 3.05 (4 H, m), 2.42 - 2.48 (4 H, m), 2.22 (3 H, s)
128	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 112	製造例 68	472. 44	[M+H] ⁺	DMSO-d ₆ 9.31(1H, br s), 8.71(1H, s), 8.48-8.59(1H, m), 8.26-8.45(2H, m), 7.88-8.00(1H, m), 7.22-7.50(2H, m), 6.59-6.72(1H, m), 4.27-4.64(5H, m), 4.26(2H, q, J=7.1 Hz), 3.40-3.61(1H, m), 2.69-2.83(2H, m), 1.69-2.02(6H, m), 1.40(3H, t, J=7.1 Hz).
129	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン		実施例 112	実施例 168	412. 38	[M+H] ⁺	8.82-8.89 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.99 (1H, s), 7.89 (1H, dt, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.24-7.35 (3H, m), 6.88-7.05 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.56 (2H, s), 2.87 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.70 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.47 (3H, s), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz).

10

20

30

40

50

130	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 112	実施例 151	511. 46	[M+H] ⁺	8.83 – 8.88 (1 H, m), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.21 (1 H, d, J=4.9 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 1.8 Hz), 7.27 – 7.41 (3 H, m), 7.08 (1 H, s), 6.82 – 6.89 (2 H, m), 6.52 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.3 Hz), 4.00 – 4.11 (2 H, m), 3.34 – 3.48 (2 H, m), 3.12 – 3.22 (4 H, m), 2.69 – 2.79 (4 H, m), 2.41 – 2.57 (1 H, m), 1.77 – 1.88 (2 H, m), 1.54 – 1.69 (5 H, m)
131	2-メチル-1-(4-(2-((2-(オキセタン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール		実施例 112	製造例 100	498. 60	[M+H] ⁺	8.85–8.88 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.03 (1H, s), 7.89 (1H, dt, J = 7.7, 1.9 Hz), 7.27–7.34 (3H, m), 7.07 (1H, br s), 6.90 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.59 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.69–4.79 (4H, m), 4.17 (2H, s), 3.67–3.71 (1H, m), 3.47 (2H, s), 2.87 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.59 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.28 (6H, s).
132	2-メチル-1-(4-(2-((4-(1-(オキセタン-3-イル)ペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール		実施例 112	製造例 82	526. 54	[M+H] ⁺	8.84–8.88 (1H, m), 8.60–8.67 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.04 (1H, s), 7.90 (1H, dt, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.30–7.51 (4H, m), 7.07–7.25 (2H, m), 6.58 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.63–4.73 (4H, m), 4.18 (2H, s), 3.44–3.57 (1H, m), 2.79–2.95 (2H, m), 2.43–2.54 (1H, m), 1.75–1.99 (6H, m), 1.29 (6H, s).

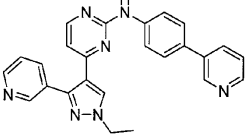
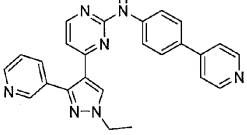
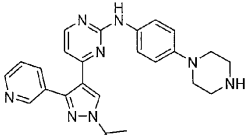
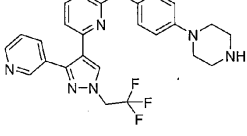
10

20

30

40

50

133	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン			製造例 145	420	[M+H] ⁺	8.84-8.87 (2H, m), 8.55-8.62 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.02 (1H, s), 7.84-7.93 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 7.21 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.26-4.34 (2H, m), 1.59-1.64 (3H, m)
134	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 133	製造例 145	420	[M+H] ⁺	8.86-8.87 (1H, m), 8.60-8.64 (3H, m), 8.31 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.02 (1H, s), 7.89-7.93 (1H, m), 7.54-7.63 (4H, m), 7.49-7.51 (2H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.23 (1H, s), 6.66 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.26-4.34 (2H, m), 1.59-1.64 (3H, m)
135	4-(1,1-ジメチルエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン			製造例 58	228	[M+2H] ²⁺	8.86-8.87 (1H, m), 8.58-8.61 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.07 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.28-7.39 (3H, d, J = 8.9 Hz), 7.00 (1H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 3.35 (8H, s), 1.68 (9H, s)
136	N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン			製造例 76	481.55	[M+H] ⁺	8.83 - 8.88 (1 H, m), 8.64 (1 H, dd, J=4.8, 1.5 Hz), 8.26 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.08 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=8.0, 1.9 Hz), 7.28 - 7.37 (3 H, m), 6.79 - 6.93 (3 H, m), 6.53 - 6.58 (1 H, m), 4.81 (2 H, q, J=8.2 Hz), 3.03 - 3.21 (8 H, m)

10

20

30

40

50

137	4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 77	455. 48	[M+H] ⁺	8.84 – 8.90 (1 H, m), 8.63 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.24 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.16 (1 H, s), 7.92 (1 H, dt, J=8.1, 1.9 Hz), 7.29 – 7.39 (3 H, m), 6.82 – 6.95 (3 H, m), 6.53 (1 H, d, J=4.9 Hz), 5.49 – 5.61 (1 H, m), 5.08 – 5.20 (4 H, m), 3.08 (8 H, q, J=6.0 Hz)
138	(4-((4-(1-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタン		実施例 136	製造例 86	517. 26	[M+H] ⁺	8.84 – 8.89 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.28 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.89 – 7.97 (2 H, m), 7.46 – 7.51 (2 H, m), 7.33 – 7.45 (6 H, m), 7.28 – 7.32 (2 H, m), 7.10 – 7.20 (1 H, m), 6.63 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.41 (2 H, s), 3.40 – 3.85 (4 H, m), 2.82 – 3.02 (4 H, m)
139	4-(1-(4-フルオロベンジル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 75	507. 43	[M+H] ⁺	8.86 (1 H, dd, J=2.3, 0.7 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.21 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.87 – 7.92 (2 H, m), 7.28 – 7.38 (5 H, m), 7.06 – 7.14 (2 H, m), 6.80 – 6.90 (3 H, m), 6.50 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.36 (2 H, s), 3.02 – 3.12 (8 H, m)
140	N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-(ピリジンメチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 57	490. 53	[M+H] ⁺	8.86 – 8.88 (1 H, m), 8.60 – 8.65 (2 H, m), 8.21 – 8.24 (1 H, m), 8.12 – 8.13 (1 H, m), 7.87 – 7.93 (1 H, m), 7.68 – 7.75 (1 H, m), 7.23 – 7.36 (5 H, m), 6.81 – 6.89 (3 H, m), 6.53 – 6.58 (1 H, m), 5.53 (2 H, s), 3.02 – 3.14 (8 H, m)

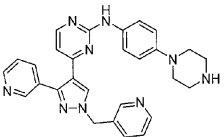
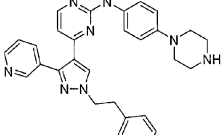
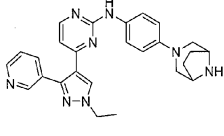
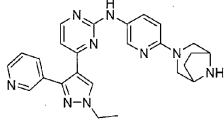
10

20

30

40

50

141	N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 80	490. 59	[M+H] ⁺	8.85 – 8.87 (1 H, m), 8.61 – 8.68 (3 H, m), 8.22 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.67 – 7.73 (1 H, m), 7.29 – 7.39 (4 H, m), 6.82 – 6.93 (3 H, m), 6.51 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.42 (2 H, s), 3.04 – 3.17 (8 H, m)
142	4-(1-フェネチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 78	503. 55	[M+H] ⁺	8.87 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.63 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.20 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.90 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.78 (1 H, s), 7.28 – 7.37 (6 H, m), 7.16 – 7.22 (2 H, m), 6.82 – 6.94 (3 H, m), 6.47 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.43 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.27 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.05 – 3.16 (8 H, m)
143	N-(4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 55	453. 52	[M+H] ⁺	8.84 – 8.87 (1 H, m), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.20 (1 H, d, J=4.9 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.28 – 7.35 (3 H, m), 6.82 (1 H, s), 6.73 (2 H, d, J=8.9 Hz), 6.50 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.60 – 3.68 (2 H, m), 3.36 – 3.44 (2 H, m), 2.84 – 2.91 (2 H, m), 1.77 – 1.92 (4 H, m), 1.58 (3 H, t, J=7.3 Hz)
144	N-(6-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 56	454. 53	[M+H] ⁺	8.84 (1 H, dd, J=2.1, 0.8 Hz), 8.60 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.22 (1 H, d, J=2.9 Hz), 8.18 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.99 (1 H, s), 7.88 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.63 (1 H, dd, J=9.1, 2.8 Hz), 7.28 – 7.34 (1 H, m), 6.76 (1 H, s), 6.52 (1 H, d, J=5.1 Hz), 6.47 (1 H, d, J=9.2 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.82 (2 H, dd, J=11.7, 2.5 Hz), 3.62 – 3.69 (2 H, m), 2.99 (2 H, dd, J=11.7, 2.1 Hz), 1.77 – 1.86 (4 H, m), 1.59 (3 H, t, J=7.3 Hz)

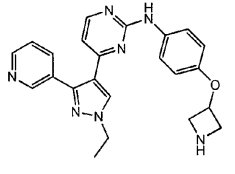
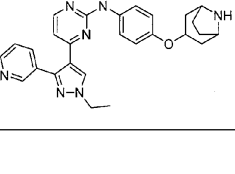
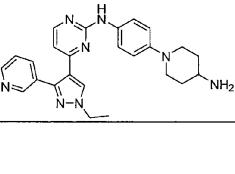
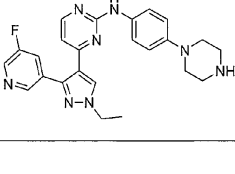
10

20

30

40

50

145	N-(4-(アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 51	414. 36	[M+H] ⁺	8.82 – 8.85 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.22 (1 H, d, J=5.1 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.86 – 7.93 (1 H, m), 7.28 – 7.39 (3 H, m), 6.96 (1 H, s), 6.63 – 6.71 (2 H, m), 6.52 – 6.56 (1 H, m), 4.92 – 5.02 (1 H, m), 4.28 (2 H, q, J=7.0 Hz), 3.76 – 3.98 (4 H, m), 1.59 (3 H, t, J=7.3 Hz)
146	N-(4-((8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 50	468. 48	[M+H] ⁺	8.83 – 8.85 (1 H, m), 8.62 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.22 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.90 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.30 – 7.38 (3 H, m), 6.79 – 6.89 (3 H, m), 6.54 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.39 – 4.51 (1 H, m), 4.28 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.62 – 3.69 (2 H, m), 2.10 – 2.18 (3 H, m), 1.82 – 1.93 (2 H, m), 1.56 – 1.74 (6 H, m)
147	N-(4-(4-アミノピペリジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 49	441. 54	[M+H] ⁺	8.83 – 8.87 (1 H, m), 8.60 (1 H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.21 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.28 – 7.45 (3 H, m), 6.79 – 7.03 (3 H, m), 6.51 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.50 – 3.62 (2 H, m), 2.61 – 2.94 (3 H, m), 1.87 – 1.98 (2 H, m), 1.59 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.47 – 1.55 (2 H, m)
148	4-(1-エチル-3-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 73	445. 49	[M+H] ⁺	8.66 (1 H, t, J=1.5 Hz), 8.44 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.26 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.95 (1 H, s), 7.67 (1 H, ddd, J=9.4, 2.8, 1.6 Hz), 7.28 – 7.35 (2 H, m), 6.99 (1 H, s), 6.81 – 6.88 (2 H, m), 6.57 (1 H, d, J=4.9 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.03 – 3.13 (8 H, m), 1.59 (3 H, t, J=7.4 Hz)

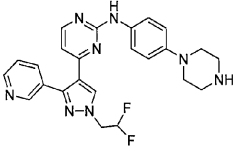
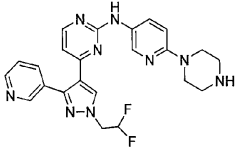
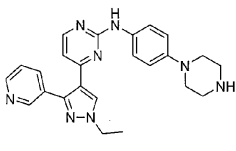
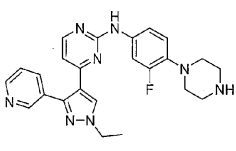
10

20

30

40

50

149	4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 129	463	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.63 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.04 (1H, s), 7.86-7.90 (1H, m), 7.29-7.35 (3H, m), 6.84-6.88 (3H, m), 6.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.99-6.43 (1H, m), 4.50-4.61 (2H, m), 3.04-3.11 (8H, m)
150	4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 130	464	[M+H] ⁺	8.82-8.83 (1H, m), 8.63 (1H, dd, J = 5.1, 1.6 Hz), 8.22-8.24 (2H, m), 8.04 (1H, s), 7.85-7.89 (1H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.54-6.59 (2H, m), 5.99-6.43 (1H, m), 4.50-4.62 (2H, m), 3.44-3.48 (4H, m), 3.00-3.03 (4H, m)
151	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 121	427	[M+H] ⁺	8.55-8.86 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30-7.31 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.51 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.23-4.31 (2H, m), 3.05-3.12 (8H, m), 1.58-1.63 (3H, m)
152	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 123	445	[M+H] ⁺	8.82-8.83 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 6.96 (1H, s), 6.83-6.90 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.25-4.33 (2H, m), 3.01-3.08 (8H, m), 1.57-1.63 (3H, m)

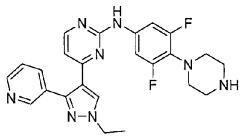
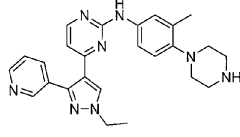
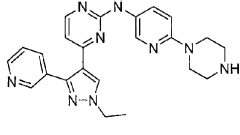
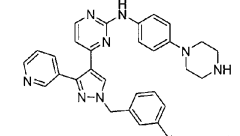
10

20

30

40

50

153	N-(3,5-ジフルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 132	463	[M+H] ⁺	8.80-8.81 (1H, m), 8.60-8.63 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.02 (1H, s), 7.89-7.93 (1H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 6.98 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.25-4.36 (2H, m), 3.08-3.13 (4H, m), 2.97-3.01 (4H, m), 1.58-1.64 (3H, m)
154	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 141	441	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.29-7.36 (3H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (1H, s), 6.52 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 3.01-3.04 (4H, m), 2.83-2.87 (4H, m), 2.29 (3H, s), 1.57-1.63 (3H, m)
155	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 133	428	[M+H] ⁺	8.83-8.84 (1H, m), 8.60-8.61 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.85-7.90 (1H, m), 7.71-7.74 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 6.87 (1H, s), 6.55-6.60 (2H, m), 4.27 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.65-3.69 (4H, m), 3.17-3.21 (4H, m), 1.57-1.62 (3H, m)
156	3-((4-(2-((4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾニトリル		実施例 136	製造例 62	514.49	[M+H] ⁺	8.84 - 8.87 (1 H, m), 8.63 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.23 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.99 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.49 - 7.68 (4 H, m), 7.29 - 7.37 (3 H, m), 6.82 - 6.91 (3 H, m), 6.52 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.42 (2 H, s), 3.01 - 3.12 (8 H, m)

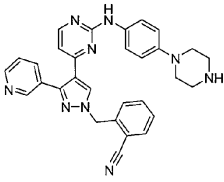
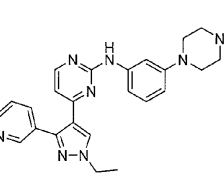
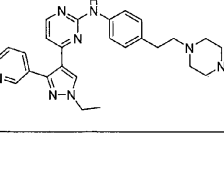
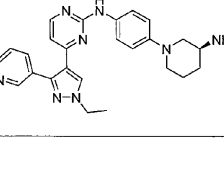
10

20

30

40

50

157	2-((4-(2-((4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾニトリル		実施例 136	製造例 64	514. 57	[M+H] ⁺	8.82 - 8.88 (1 H, m), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.23 (1 H, d, J=4.9 Hz), 8.14 (1 H, s), 7.88 (1 H, dt, J=7.9, 1.8 Hz), 7.73 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.57 - 7.66 (1 H, m), 7.47 (2 H, dd, J=6.9, 5.3 Hz), 7.27 - 7.36 (3 H, m), 6.81 - 6.95 (3 H, m), 6.54 (1 H, d, J=5.3 Hz), 5.61 (2 H, s), 2.99 - 3.14 (8 H, m)
158	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 142	427	[M+H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.60-8.63 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.03 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.27-7.35 (3H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.01-7.03 (1H, m), 6.54-6.63 (2H, m), 4.24-4.31 (2H, m), 3.14-3.18 (4H, m), 3.01-3.06 (4H, m), 1.57-1.62 (3H, m)
159	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 143	455	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.87-7.92 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.98 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 2.93-2.97 (4H, m), 2.75-2.81 (2H, m), 2.54-2.61 (6H, m), 1.57-1.63 (3H, m)
160	(S)-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 136	441	[M+H] ⁺	8.84-8.86 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.28-7.36 (3H, m), 7.01 (1H, s), 6.86-6.89 (2H, m), 6.51 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.23-4.31 (2H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.31-3.38 (1H, m), 2.98-3.06 (1H, m), 2.69-2.79 (1H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 1.67-1.97 (3H, m), 1.56-1.62 (3H, m), 1.48 (2H, s), 1.21-1.31 (1H, m)

10

20

30

40

50

161	(R)-N-(4-(3-アミノピリジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 137	441	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60-8.63 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.99 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.29-7.37 (3H, m), 6.85-6.91 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 3.47-3.51 (1H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 2.69-2.79 (1H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 1.68-1.97 (3H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.40-1.51 (2H, m), 1.15-1.30 (1H, m)
162	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 147	426	[M+H] ⁺	8.77-8.88 (1H, m), 8.54 (1H, dd, J = 4.6, 1.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.93 (1H, s), 7.80-7.85 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, s), 6.49 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.14-3.18 (2H, m), 2.66-2.74 (2H, m), 2.49-2.56 (1H, m), 1.58-1.81 (4H, m), 1.53 (3H, t, J = 7.3 Hz)
163 製造例98 と同じ	N-(4-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 128	452	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.88-7.91 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.06-7.18 (3H, m), 6.55 (1H, m), 4.24-4.32 (2H, m), 3.61-3.63 (2H, m), 2.90-2.96 (1H, m), 2.29-2.34 (1H, m), 1.72-1.86 (5H, m), 1.52-1.62 (6H, m)
164	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(3-フルオロピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 120	460	[M+H] ⁺	8.83-8.84 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.87-7.92 (1H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 6.87-6.94 (3H, m), 6.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.87-4.88 (0.5H, m), 4.69-4.70 (0.5H, m), 4.20-4.35 (3H, m), 3.31-3.41 (1H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 2.64-2.91 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 1.57-1.62 (3H, m)

10

20

30

40

50

165	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 122	442	[M+H] ⁺	8.85 (1H, dd, J = 2.2, 0.8 Hz), 8.63 (1H, dd, J = 5.1, 1.6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.04 (1H, s), 7.89-7.93 (1H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 6.55-6.60 (2H, m), 4.34-4.42 (1H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.11-3.20 (2H, m), 2.70-2.79 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 1.68-1.76 (3H, m), 1.61 (3H, t, J = 7.3 Hz)
166	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロ-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 131	445	[M+H] ⁺	8.86-8.87 (1H, m), 8.54-8.56 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.08-7.12 (2H, m), 6.69-6.76 (3H, m), 4.26-4.34 (2H, m), 3.02-3.08 (8H, m), 1.57-1.63 (3H, m)
167	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		実施例 136	製造例 134	492	[M+H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.04 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.25-4.33 (3H, m), 3.30-3.61 (2H, m), 2.81-2.89 (2H, m), 2.33-2.37 (2H, m), 1.99-2.05 (2H, m), 1.58-1.64 (3H, m)
168	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン		実施例 136	製造例 125	398	[M+H] ⁺	8.85-8.86 (1H, m), 8.60 (1H, dd, J = 5.1, 1.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.04 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.55 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 4.00 (2H, s), 3.13-3.18 (2H, m), 2.76-2.80 (2H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz)

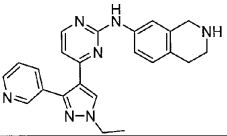
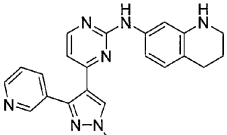
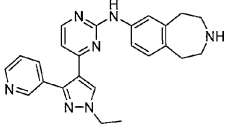
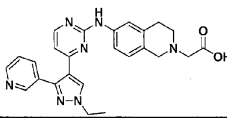
10

20

30

40

50

169	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン		実施例 136	製造例 126	398	[M+H] ⁺	CD ₃ OD 8.72-8.73 (1H, m), 8.45 (1H, dd, J = 5.1, 1.6 Hz), 8.26-8.28 (2H, m), 7.99-8.04 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.13-7.16 (2H, m), 6.83-6.86 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.82 (2H, s), 3.06-3.11 (2H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 1.53-1.59 (3H, m)
170	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-アミン		実施例 136	製造例 124	398	[M+H] ⁺	8.87-8.88 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 6.82-6.87 (2H, m), 6.76 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.59-6.62 (1H, m), 6.52 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.23-4.31 (2H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 2.68-2.73 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 1.56-1.62 (3H, m)
171	N-(4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-アミン		実施例 136	製造例 127	412	[M+H] ⁺	8.86-8.87 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 8.23-8.27 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.88-7.93 (1H, m), 7.28-7.33 (3H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 6.56-6.61 (1H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.13-3.23 (4H, m), 2.88-2.92 (4H, m), 1.60 (3H, t, J = 7.3 Hz)
172	2-(6-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)酢酸			製造例 105	456. 40	[M+H] ⁺	CD ₃ OD 8.71-8.76 (1H, m), 8.43-8.50 (1H, m), 8.27-8.32 (2H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 7.14-7.46 (3H, m), 6.76-6.89 (2H, m), 4.31 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.09 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.22-3.37 (2H, m), 2.87-2.99 (2H, m), 1.56 (3H, t, J = 7.3 Hz).

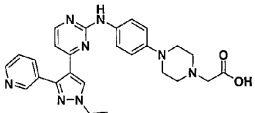
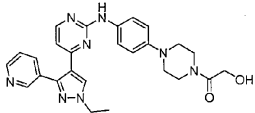
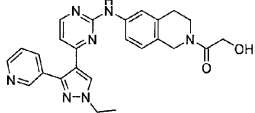
10

20

30

40

50

173	2-(4-(4- ((4-(1-エ チル-3-(ピ リジン-3- イル)-1H- ピラゾー ル-4-イル) ピリミジ ン-2-イル) アミノ)フ ェニル)ピ ペラジン- 1-イル)酢 酸		実施例 172	製造例 106	485. 48	[M+H]]+	CD ₃ OD 8.69–8.71 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J = 5.1, 1.5 Hz), 8.28 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.98–8.05 (1H, m), 7.36–7.45 (1H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.72–6.81 (3H, m), 4.31 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.12–3.19 (4H, m), 3.05 (2H, s), 2.68–2.77 (4H, m), 1.56 (3H, t, J = 7.3 Hz).
174	1-(4-(4- ((4-(1-エ チル-3-(ピ リジン-3- イル)-1H- ピラゾー ル-4-イル) ピリミジ ン-2-イル) アミノ)フ ェニル)ピ ペラジン- 1-イル)-2- ヒドロキ シエタン- 1-オン			製造例 149	485	[M+H]]+	8.85–8.86 (1H, m), 8.60–8.62 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.97 (1H, s), 7.86–7.91 (1H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.28–7.33 (1H, m), 6.89 (1H, s), 6.84–6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.56 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.21–4.32 (4H, m), 3.82– 3.86 (1H, m), 3.61–3.64 (1H, m), 3.42–3.46 (2H, m), 3.11– 3.15 (4H, m), 1.57–1.62 (3H, m)
175	1-(6-((4- (1-エチル- 3-(ピリジ ン-3-イ ル)-1H-ピ ラゾール- 4-イル)ピ リミジン- 2-イル)ア ミノ)-3,4- ジヒドロ イソキノ リン- 2(1H)-イ ル)-2-ヒド ロキシエ タン-1-オ ン		実施例 174	製造例 148	456	[M+H]]+	8.85–8.87 (1H, m), 8.58–8.62 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.98–7.99 (1H, m), 7.91– 7.92 (1H, m), 7.29–7.37 (3H, m), 6.99–7.07 (2H, m), 6.60 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.73 (1H, s), 4.39 (1H, s), 4.24–4.32 (4H, m), 3.85–3.90 (1H, m), 3.69– 3.72 (1H, m), 3.46–3.51 (1H, m), 2.85–2.87 (2H, m), 1.58– 1.63 (3H, m)

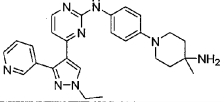
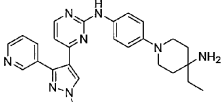
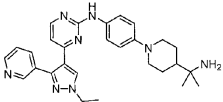
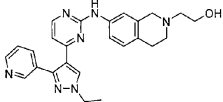
10

20

30

40

50

176	N-(4-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン			製造例 59	455. 49	[M+H] ⁺	8.85 (1 H, dd, J=2.3, 1.0 Hz), 8.61 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.21 (1 H, d, J=4.9 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=8.1, 1.9 Hz), 7.28 – 7.39 (3 H, m), 7.02 (1 H, s), 6.85 – 6.94 (2 H, m), 6.51 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.16 (4 H, t, J=5.6 Hz), 1.54 – 1.79 (7 H, m), 1.18 (3 H, s)
177	N-(4-(4-アミノ-4-エチルピペリジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 176	製造例 61	469. 53	[M+H] ⁺	8.84 – 8.87 (1 H, m), 8.61 (1 H, dd, J=4.6, 1.6 Hz), 8.21 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.89 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.28 – 7.37 (3 H, m), 6.86 – 6.96 (3 H, m), 6.51 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.22 – 3.31 (2 H, m), 3.03 – 3.14 (2 H, m), 1.67 – 1.80 (2 H, m), 1.42 – 1.63 (7 H, m), 0.93 (3 H, t, J=7.4 Hz)
178	N-(4-(4-(2-アミノプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		実施例 176	製造例 63	483. 59	[M+H] ⁺	
179	2-(7-((4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オール			製造例 107	442. 47	[M+H] ⁺	8.84 – 8.89 (1 H, m), 8.58 (1 H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 8.25 (1 H, d, J=4.9 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.87 (1 H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 6.94 – 7.26 (5 H, m), 6.58 (1 H, d, J=5.3 Hz), 4.28 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.73 (2 H, t, J=5.1 Hz), 3.59 (2 H, s), 2.76 – 2.90 (4 H, m), 2.72 (2 H, t, J=5.3 Hz), 1.59 (3 H, t, J=7.4 Hz)

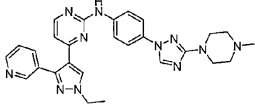
10

20

30

40

50

180	4-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-アミン		製造例 146	508	[M+H] ⁺	8.84-8.85 (1H, m), 8.59-8.62 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.17 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.89-7.92 (1H, m), 7.56-7.59 (2H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.25-4.33 (2H, m), 3.54-3.58 (4H, m), 2.53-2.58 (4H, m), 2.36 (3H, s), 1.58-1.63 (3H, m)
-----	---	---	------------	-----	--------------------	--

10

【0267】

下記の合成文献の記載が文章中、および表中にある場合には、その文献の記載に従って、当該化合物を合成した。

【0268】

- 合成文献1 Huangら、WO 2011025927
 合成文献2 Fernandezら、WO 2013112323
 合成文献3 Muehlhausenら、J. Labelled Compd. Rad., 52(1), 13-22; 2009
 合成文献4 Wishartら、US 20110152243
 合成文献5 Xuら、WO 2015006754
 合成文献6 Venkateshappaら、WO 2015025197
 合成文献7 Chenら、WO 2014048165
 合成文献8 Doblerら、WO 2007038459
 合成文献9 Capraroら、WO 2005054238
 合成文献10 Banikら、J. Am. Chem. Soc., 138(15), 5000-5003; 2016
 合成文献11 Cecereら、WO 2016030310
 合成文献12 Harrisonら、WO 2015092431
 合成文献13 Skerljら、WO 2016073895
 合成文献14 Mouら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 25(15), 3057-3061; 2015
 合成文献15 Bolinら、WO 2010017040
 合成文献16 Foitzikら、WO 2014026242
 合成文献17 Hansenら、WO 2013170115
 合成文献18 Gaoら、WO 2008144483
 合成文献19 Villaら、Eur. J. Med. Chem., 36(6), 495-506; 2001
 合成文献20 Tangら、Tetrahedron, 69(5), 1427-1433; 2013
 合成文献21 Wangら、J. Med. Chem., 59(8), 3964-3979; 2016
 合成文献22 Phillipsら、Eur. J. Med. Chem., 106, 120-131; 2015
 合成文献23 Urbanekら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 23(2), 543-547; 2013
 合成文献24 Heoら、WO 2016006974
 合成文献25 Crawfordら、WO 2013067260
 合成文献26 Devlinら、WO 2014027199
 合成文献27 Chaiら、WO 2009079597
 合成文献28 Playerら、WO 2007033232
 合成文献29 Kanojiaら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 10(24), 2819-2823; 2000
 合成文献30 Chongら、WO 9921845
 合成文献31 Kameneckaら、J. Med. Chem., 53(1), 419-431; 2010

20

30

40

50

- 合成文献32 Xieら、Org. Lett., 16(6), 1768-1771; 2014
合成文献33 McCallら、J. Med. Chem., 29(1), 133-137; 1986
合成文献34 Kleyら、WO 2004026829
合成文献35 Davenportら、WO 2009121812
合成文献36 Breslinら、WO 2010071885
合成文献37 Duら、WO 2016049211
合成文献38 Kempら、WO 2010034982
合成文献39 Brainら、WO 2007140222
合成文献40 Lo-Alfredssonら、WO 2010132015
合成文献41 Jiaら、WO 2015084998
合成文献42 Campbellら、WO 2013043232
合成文献43 Mollardら、WO 2014151871
合成文献44 Hopkinsら、WO 2015089337
合成文献45 Petersら、WO 2010063784
合成文献46 Thomsonら、WO 2003123145
合成文献47 Wanら、WO 2013170774
合成文献48 Xiら、WO 2013138210
合成文献49 Hikitaら、JP 2007070323
合成文献50 Chenら、WO 2012129344

【0269】

試験例1

【0270】

BMPシグナル阻害作用

本発明化合物のBMPシグナル阻害活性は、下記の方法で評価した。

Y. Katsuno et al., Oncogene, 27, 6322 (2008)に記載の方法に従って調製されたMD A-231-D-BREFluc/Rluc細胞を、被験化合物と共に37℃で2時間インキュベートした後、BMP-6 (R&D System製、507-BM-020)を加え、さらに37℃で30分間インキュベートした。AlphaScreen SureFire SMAD1(p-Ser463/465) assay kit (Perkin Elmer社製、TGRSM1S10K) のLysis Buffer、及びAcceptor mixを順次添加し、室温で2時間インキュベートした後、AlphaScreen Protein A kit (Perkin Elmer社製、6760617)を添加し、Alpha Technology - compatible plate reader (Perkin Elmer社製、EnS pire) でstandard AlphaScreen settingsを用いて測定した。各濃度の被験化合物を用いて阻害作用を求め、最大阻害の50%の阻害を示す濃度 (IC₅₀) を算出した。

結果を下表に示す。

【0271】

10

20

30

40

50

【表 3】

実施例	IC ₅₀ (nM)
1	6.9
2	40.7
3	26.7
4	16.3
5	16.9
6	29.2
7	144.5
8	6.8
9	23.5
10	5.8
11	29.4
12	6.6
13	26.8
14	36.4
15	30.1
16	12.8
17	22.6
18	30.8
19	23.3
20	11.8
21	39.0
22	19.0
23	33.8
24	5.3
25	48.5
26	18.5
27	58.5
28	24.6
29	29.4
30	32.9

実施例	IC ₅₀ (nM)
61	7.0
62	10.0
63	3.9
64	4.0
65	3.3
66	6.4
67	5.3
68	6.8
69	13.0
70	33.6
71	22.8
72	13.4
73	7.2
74	39.0
75	14.8
76	46.1
77	51.3
78	12.7
79	35.7
80	26.7
81	21.0
82	18.4
83	14.3
84	19.3
85	7.3
86	12.9
87	29.7
88	5.5
89	5.7
90	21.6

実施例	IC ₅₀ (nM)
121	19.6
122	23.6
123	12.6
124	16.0
125	10.0
126	4.0
127	22.4
128	32.0
129	1.8
130	12.4
131	16.7
132	24.9
133	18.7
134	21.8
135	11.7
136	13.3
137	35.6
138	22.4
139	16.2
140	31.9
141	55.2
142	7.3
143	9.2
144	16.7
145	16.4
146	13.5
147	14.1
148	14.8
149	9.1
150	18.8

10

20

30

40

50

31	19.7	91	21.3	151	3.6
32	21.3	92	11.9	152	7.2
33	7.8	93	3.8	153	6.5
34	17.3	94	24.3	154	7.0
35	22.5	95	14.8	155	8.5
36	15.9	96	20.9	156	24.3
37	31.3	97	15.2	157	19.7
38	16.4	98	23.4	158	18.5
39	11.2	99	20.0	159	15.2
40	5.0	100	18.6	160	15.8
41	11.9	101	70.8	161	12.6
42	36.9	102	50.4	162	4.5
43	5.2	103	10.4	163	4.9
44	14.5	104	16.4	164	11.4
45	12.1	105	33.7	165	22.6
46	18.8	106	3.5	166	40.0
47	10.2	107	24.4	167	12.4
48	21.2	108	13.3	168	1.5
49	28.1	109	5.7	169	1.6
50	6.3	110	32.8	170	22.7
51	18.3	111	27.3	171	1.3
52	13.3	112	11.7	172	38.3
53	22.0	113	8.0	173	47.6
54	8.2	114	0.9	174	37.0
55	21.6	115	1.1	175	10.8
56	17.6	116	15.1	176	7.3
57	13.0	117	12.0	177	8.5
58	4.4	118	8.6	178	14.8
59	25.2	119	5.0	179	5.7
60	6.4	120	6.1	180	9.1

10

20

30

40

【0272】

試験例2

【0273】

ALK酵素阻害作用

本発明化合物のALK2 (R206H)、ALK2、ALK3、ALK6に対する阻害作用の評価は、Reaction Biology Corporation (One Great Valley Parkway, Suite 2, Malvern, PA 19355, USA.) に依頼した。評価条件は、以下のウェブページに記載されている。

http://www.reactionbiology.com/webapps/site/Kinase_Assay_Protocol.aspx

<http://www.reactionbiology.com/webapps/site/KinaseDetail.aspx?page=Kinas>

50

es&id=1

【0274】

試験例2-1

本発明化合物のALK2 (R206H) に対する阻害作用評価の概略を以下に示す。

緩衝溶液 (20 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% Brij 35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO) 中、Arg206がHisに変異したヒトALK2 (<http://www.expasy.org/uniprot/Q04771>) と基質 (20 mM カゼイン) を、被験化合物と共に室温で20分間インキュベートした後、最終ATP濃度が10 mMになるように³³P-ATP (比放射能: 10 Ci/l) を加え、さらに室温で2時間インキュベートした。反応混合物をP81イオン交換フィルターを用いてろ過し、フィルターに結合した放射能を測定することによりキナーゼ活性を測定した。各濃度の被験化合物を用いて阻害作用を求め、最大阻害の50%の阻害を示す濃度 (IC₅₀) を算出した。

10

【0275】

代表化合物のALK2 (R206H) 阻害作用をIC₅₀値で下表に示す。

【0276】

20

30

40

50

【表 4】

実施例	IC ₅₀ (nM)	実施例	IC ₅₀ (nM)	実施例	IC ₅₀ (nM)
3	13.5	67	31.1	129	2.7
8	18.7	71	17.0	130	17.7
15	29.1	73	31.2	131	26.0
16	5.5	76	1.3	137	17.1
17	13.9	77	7.5	140	49.2
22	25.6	78	18.5	142	18.7
23	42.2	81	33.8	145	26.9
27	15.1	82	9.2	147	17.3
31	13.2	84	38.3	148	17.0
32	6.1	87	43.6	149	5.6
33	5.7	89	10.7	151	9.4
36	28.3	93	7.1	154	22.3
37	7.5	94	46.9	155	16.0
38	13.5	96	28.2	156	5.4
39	37.6	97	14.3	157	5.6
43	24.9	98	46.1	163	31.0
44	13.6	99	48.2	166	82.4
45	14.7	101	31.8	167	34.6
46	21.0	102	14.5	168	10.9
47	11.6	104	11.0	169	9.4
49	26.0	105	9.9	171	11.0
51	8.0	110	45.0	172	16.3
54	11.5	111	30.2	173	27.2
55	23.8	113	16.3	176	26.4
64	12.6	117	6.3	177	3.0
65	6.7				

【0277】

試験例 2-2

本発明化合物のALK2に対する阻害作用評価の概略を以下に示す。

緩衝溶液 (20 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% Brij 35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO) 中、ヒトALK2 (<http://www.expasy.org/uniprot/Q04771>) と基質 (20 mM カゼイン) を、被験化合物と共に室温で20分間インキュベートした後、最終ATP濃度が10 mMになるように³³P-ATP (比放射能: 10 Ci/l) を加え、さらに室温で2時間インキュベートした。反応混合物をP81イオン交換フィルターを用いてろ過し、フィルターに結合した放射

能を測定することによりキナーゼ活性を測定した。各濃度の被験化合物を用いて阻害作用を求め、最大阻害の50%の阻害を示す濃度（IC₅₀）を算出した。

【0278】

代表化合物のALK2阻害作用をIC₅₀値で下表に示す。

【0279】

【表5】

実施例	IC ₅₀ (nM)	実施例	IC ₅₀ (nM)	実施例	IC ₅₀ (nM)
3	24.2	104	13.2	152	15.0
15	45.0	117	7.9	155	57.0
16	6.6	124	61.5	156	6.1
17	54.0	126	15.0	162	25.0
19	25.0	129	33.0	163	38.0
27	17.7	135	54.0	165	57.0
33	6.1	137	46.2	167	36.1
37	10.4	142	87.2	168	43.0
38	26.4	143	27.0	169	18.0
41	68.0	144	56.0	171	17.0
46	25.5	148	51.0	175	46.8
49	67.0	149	62.5	176	66.0
71	40.0	150	25.0	177	3.5
75	28.0	151	34.0	179	31.0
101	18.0				

【0280】

試験例2-3

本発明化合物のALK3に対する阻害作用評価の概略を以下に示す。

緩衝溶液（20 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% Brij 35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO）中、ヒトALK3（<http://www.expasy.org/uniprot/P36894>）と基質（20 mM カゼイン）を、被験化合物と共に室温で20分間インキュベートした後、最終ATP濃度が10 mMになるように³³P-ATP（比放射能：10 Ci/l）を加え、さらに室温で2時間インキュベートした。反応混合物をP81イオン交換フィルターを用いてろ過し、フィルターに結合した放射能を測定することによりキナーゼ活性を測定した。被験化合物の濃度が300 nMあるいは370 nMの時の阻害率を求めた。

【0281】

代表化合物のALK3阻害作用を300 nMでの抑制率で下表に示す。

【0282】

10

20

30

40

50

【表 6】

実施例	300nMでの 抑制率 (%)	実施例	300nMでの 抑制率 (%)	実施例	300nMでの 抑制率 (%)
3	52.0	126	59.0	152	53.0
15	51.4	127	55.2*	155	48.8*
17	50.4	129	55.7	162	49.5
19	59.3	135	60.0	163	47.6
23	52.0	137	47.9	167	67.5
29	66.1	139	54.3	168	67.3
38	53.3	142	62.7	169	66.6
49	52.2	143	57.0	171	67.1
71	48.0	144	46.0	175	74.6
75	67.5	149	63.5	176	62.4
101	48.8*	150	53.0	179	62.4
104	65.8	151	56.1*		

* 370 nMでの抑制率

【0283】

試験例 2-4

本発明化合物のALK6に対する阻害作用評価の概略を以下に示す。

緩衝溶液 (20 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% Brij 35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO) 中、ヒトALK6 (<http://www.expasy.org/uniprot/O00238>) と基質 (20 mM カゼイン) を、被験化合物と共に室温で20分間インキュベートした後、最終ATP濃度が10 mMになるように³³P-ATP (比放射能: 10 Ci/l) を加え、さらに室温で2時間インキュベートした。反応混合物をP81イオン交換フィルターを用いてろ過し、フィルターに結合した放射能を測定することによりキナーゼ活性を測定した。被験化合物の濃度が300 nMあるいは370 nMの時の阻害率を求めた。

【0284】

代表化合物のALK6阻害作用を300 nMでの抑制率で下表に示す。

【0285】

10

20

30

40

50

【表 7】

実施例	300nMでの 抑制率 (%)	実施例	300nMでの 抑制率 (%)	実施例	300nMでの 抑制率 (%)
3	79.6	124	87.0	150	82.0
15	90.2	126	85.0	151	93.0*
17	88.0	127	82.8*	152	82.0
19	88.4	129	92.2	155	86.5*
25	47.7*	135	77.0	162	94.2
29	91.3	137	85.3	163	96.2
38	88.9	138	83.8	167	92.2
41	78.0	139	90.6	168	93.9
49	91.6	142	92.6	169	96.5
71	76.0	143	91.0	171	98.3
75	92.9	144	86.0	175	93.6
101	70.4*	148	79.4	176	88.5
104	93.5	149	86.5	179	94.3

* 370 nMでの抑制率

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C O 7 D 451/04 (2006.01)	C O 7 D 451/04	
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04	1 1 3
C O 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	
C O 7 D 471/10 (2006.01)	C O 7 D 471/04	1 0 8 A
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	C O 7 D 471/10	1 0 1
C O 7 D 417/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	C O 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/553(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
C O 7 D 471/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/551(2006.01)	C O 7 D 471/08	
C O 7 D 413/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
C O 7 D 487/08 (2006.01)	C O 7 D 413/14	
	C O 7 D 487/08	

埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 国立研究開発法人理化学研究所内

(72)発明者 山本 博文

埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 国立研究開発法人理化学研究所内

(72)発明者 甲田 泰子

埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 国立研究開発法人理化学研究所内

(72)発明者 小山 裕雄

埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 国立研究開発法人理化学研究所内

(72)発明者 田栗 知憲

埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 国立研究開発法人理化学研究所内

(72)発明者 佐藤 朋広

埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 国立研究開発法人理化学研究所内

(72)発明者 田仲 昭子

埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 国立研究開発法人理化学研究所内

(72)発明者 宮園 浩平

東京都文京区本郷七丁目 3 番 1 号 国立大学法人東京大学内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 5 / 1 4 8 6 5 4 (WO, A 1)

特表 2 0 0 8 - 5 1 6 9 6 2 (JP, A)

特表 2 0 0 7 - 5 1 7 8 2 5 (JP, A)

特表 2 0 1 0 - 5 3 5 1 8 9 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C O 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (STN)