

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5879270号
(P5879270)

(45) 発行日 平成28年3月8日 (2016.3.8)

(24) 登録日 平成28年2月5日 (2016.2.5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/48 (2006.01)

C O 7 D 239/48 C S P

C O 7 D 405/12 (2006.01)

C O 7 D 405/12

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 Z N A

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 13 (全 593 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-547280 (P2012-547280)
 (86) (22) 出願日 平成22年12月29日 (2010.12.29)
 (65) 公表番号 特表2013-515786 (P2013-515786A)
 (43) 公表日 平成25年5月9日 (2013.5.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/062432
 (87) 国際公開番号 W02011/090760
 (87) 国際公開日 平成23年7月28日 (2011.7.28)
 審査請求日 平成25年12月27日 (2013.12.27)
 (31) 優先権主張番号 12/648, 693
 (32) 優先日 平成21年12月29日 (2009.12.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509333597
 セルジーン アビロミクス リサーチ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1
 7 3 0, ベッドフォード, ウィッジン
 ズ アベニュー 4 5
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

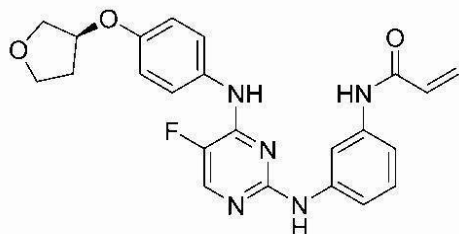
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘテロアリール化合物およびそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

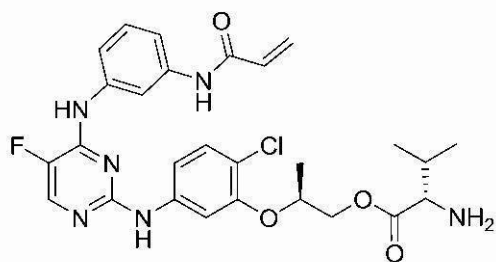
【請求項 1】

【化 6 9 4】

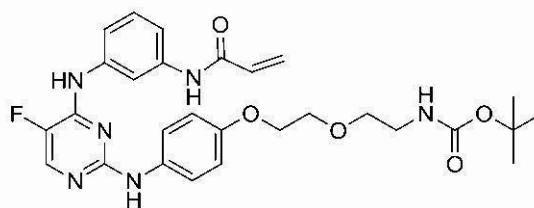


I-338

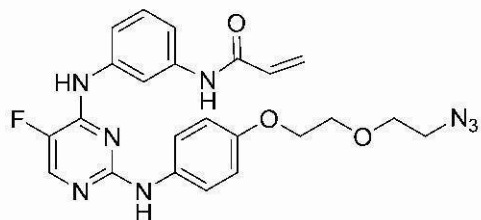
【化 6 9 5】



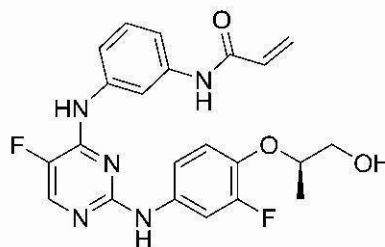
I-369



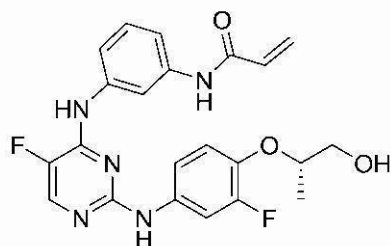
I-370



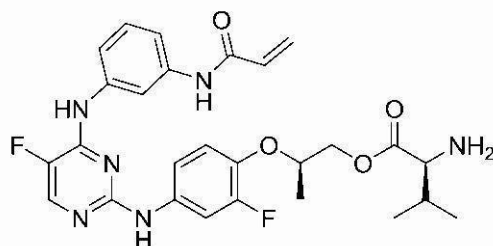
I-371



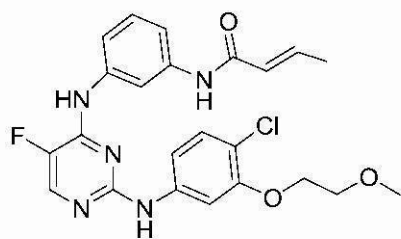
I-372



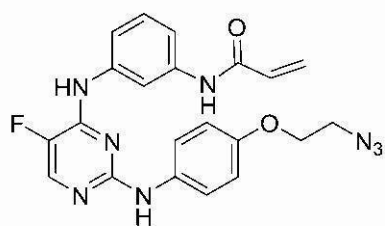
I-373



I-374



I-375



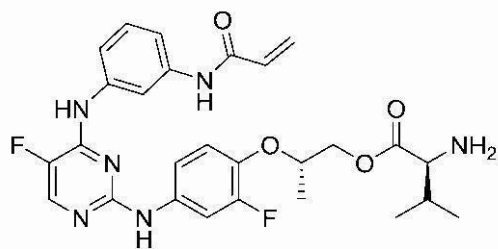
I-376

10

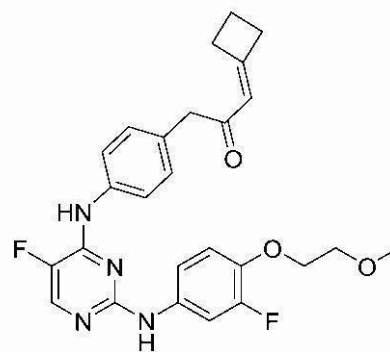
20

30

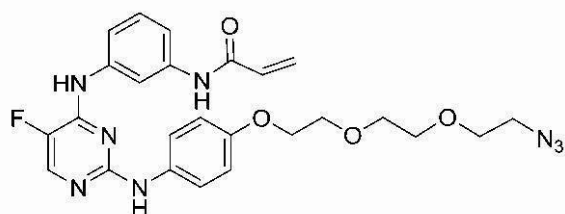
【化 6 9 6】



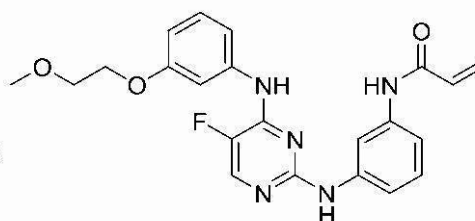
I-377



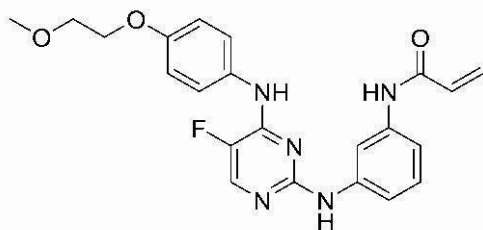
I-378



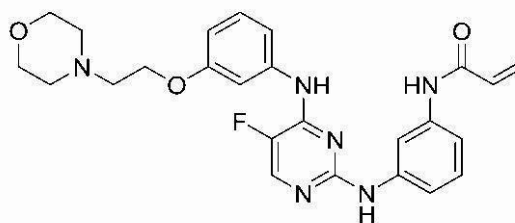
I-379



I-380

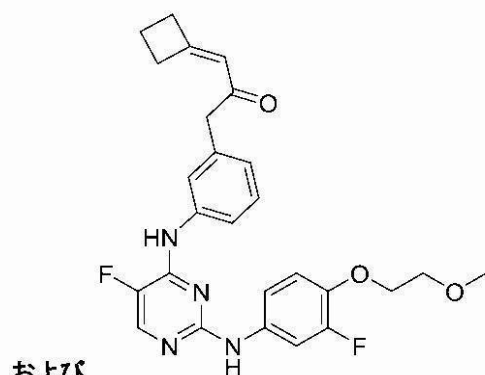


I-381



I-382

【化 6 9 7】



および

I-387

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物および薬学的に許容される補助剤、担体または媒体を含む組成

10

20

30

40

50

物。

【請求項 3】

追加の治療薬と組み合わせた、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記追加の治療薬が化学療法薬である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

BTK および E r b B 1 またはその変異体から選択されるキナーゼの活性を阻害するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 6】

BTK もしくは E r b B 1 またはその変異体の前記キナーゼ活性が不可逆的に阻害される、請求項 5 に記載の組成物。

10

【請求項 7】

BTK の C y s 4 8 1、および E r b B 1 の C y s 7 9 7 から選択されるシステイン (C y s) を共有結合的に修飾することによって、BTK もしくは E r b B 1 またはその変異体の前記キナーゼ活性が不可逆的に阻害される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

BTK もしくは E r b B 1 またはその変異体から選択されるキナーゼにより媒介される障害を治療するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 9】

前記障害が、自己免疫性疾患、異種免疫性疾患、炎症性疾患、癌、骨および関節の疾患、ならびに血栓塞栓性障害から選択される BTK 媒介障害である、請求項 8 に記載の組成物。

20

【請求項 10】

前記 BTK 媒介障害が、関節リウマチ、多発性硬化症、糖尿病、B 細胞慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病、ヘアリー細胞白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、膀胱癌、骨癌、骨転移、骨粗しょう症、糖尿病、過敏性腸症候群、クローン病、全身性紅斑性狼瘡、および腎移植に関係する障害から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記障害が、E r b B 1 媒介障害であり、そして乳癌、膠芽腫、肺癌、頭頸部の癌、結腸直腸癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、扁平上皮癌、唾液腺癌、卵巣癌、結腸直腸癌、および膀胱癌から選択される癌腫である、請求項 8 に記載の組成物。

30

【請求項 12】

前記障害が、E r b B 1 媒介障害であり、そして神経線維腫症 I 型 (N F 1)、神経線維腫症 I I 型 (N F 2)、シュワン細胞新生物、およびシュワン腫から選択される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記障害が悪性末梢神経鞘腫瘍 (M P N S T) である、請求項 12 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

(関連出願への相互参照)

本出願は、米国仮特許出願第 61/076,450 号 (2008 年 6 月 27 日に出願された)、米国仮特許出願第 61/148,388 号 (2009 年 1 月 29 日に出願された)、および米国仮特許出願第 61/170,874 号 (2009 年 4 月 20 日に出願された) に対する優先権を主張する米国特許出願第 12/492,180 号 (2009 年 6 月 26 日に出願された) の一部継続出願である、米国特許出願第 12/648,693 号 (2009 年 12 月 29 日に出願された) に対する優先権を主張する。これらの米国の特許出願はそれぞれ、その全体が本明細書により参考として援用される。

【0002】

50

(発明の技術分野)

本発明は、タンパク質キナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明は、本発明の化合物を含む薬学的に許容される組成物、および前記組成物を様々な障害の治療において使用する方法を含む。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

新規な治療薬の探求は、疾患に関係する酵素および他の生体分子の構造の理解が進むことによって、最近著しく助長されている。広範囲な研究対象となっている酵素の1つの重要な部類がタンパク質キナーゼである。

10

【0004】

タンパク質キナーゼは、細胞内での様々なシグナル伝達過程の制御に関与する構造的に関連した酵素の大きなファミリーを構成する。その構造および触媒的機能を保持していることから、タンパク質キナーゼは共通する先祖遺伝子から発生していると考えられる。ほとんどのすべてのキナーゼは、類似した250~300個のアミノ酸触媒ドメインを含む。キナーゼは、それらがリン酸化する基質（例えば、タンパク質—チロシン、タンパク質—セリン/スレオニン、脂質等）によって複数のファミリーに分類することができる。

【0005】

一般に、タンパク質キナーゼは、シグナル経路に関係するヌクレオシド三リン酸からタンパク質受容体へのリン酸基転移に影響を及ぼすことによって、細胞内シグナル伝達を媒介する。これらのリン酸化イベントは、標的タンパク質の生物学的機能を調節または制御できる分子オン/オフスイッチとして作用する。これらのリン酸化イベントは最終的に、様々な細胞外および他の刺激に応答して引き起こされる。そうした刺激の例には、環境および化学的ストレスシグナル（例えば、浸透圧ショック、熱ショック、紫外線、細菌内毒素および H_2O_2 ）、サイトカイン（例えば、インターロイキン-1（IL-1）ならびに腫瘍壊死因子 α （TNF- α ））、成長因子（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）および線維芽細胞成長因子（FGF））が含まれる。細胞外刺激は、細胞の成長、遊走、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質合成の制御および細胞周期の調節に関連する1つまたは複数の細胞応答に影響を及ぼすことができる。

20

30

【0006】

多くの疾患が、上記したようなタンパク質キナーゼ媒介イベントによって引き起こされる異常細胞応答に関係する。これらの疾患には、これらに限定されないが、自己免疫性疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経系疾患および神経変性疾患、癌、循環器疾患、アレルギーおよびぜんそく、アルツハイマー病ならびにホルモン関連疾患が含まれる。したがって、治療薬として有用なタンパク質キナーゼ阻害剤を見出すことが依然として必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

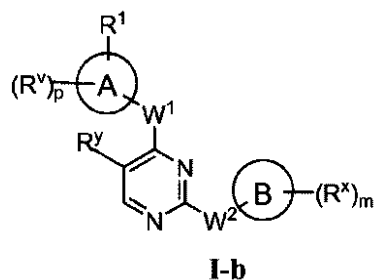
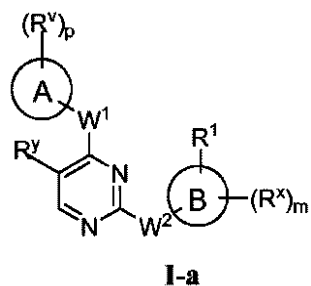
【0007】

40

本発明の化合物および薬学的に許容されるその組成物は1つまたは複数のタンパク質キナーゼの阻害剤として有効であることを見出した。そうした化合物は一般式I-aおよびI-b:

【0008】

【化 1】



【0009】

10

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩である。式中、環 A、環 B、m、p、 R^x 、 R^y 、 R^v 、 W^1 、 W^2 および R^1 は本明細書で定義する通りである。

【0010】

本発明の化合物および薬学的に許容されるその組成物は、タンパク質キナーゼ媒介イベントによって引き起こされる異常細胞応答に付随する様々な疾患、障害または状態を治療するのに有用である。そうした疾患、障害または状態には本明細書で説明するものが含まれる。

【0011】

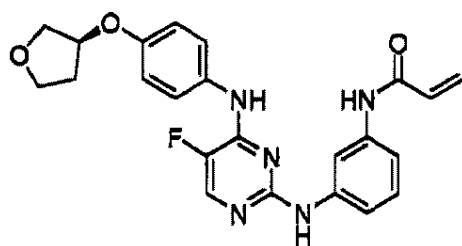
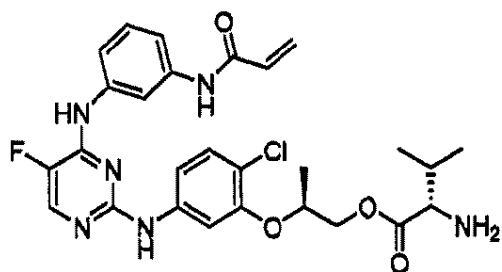
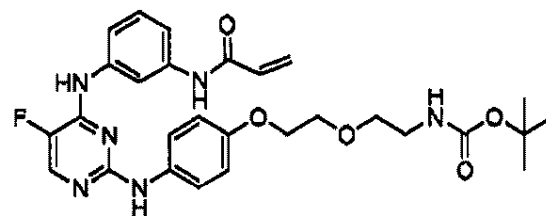
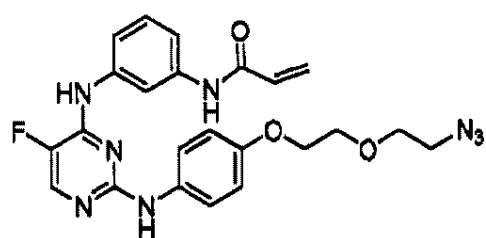
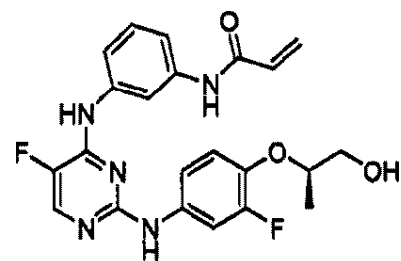
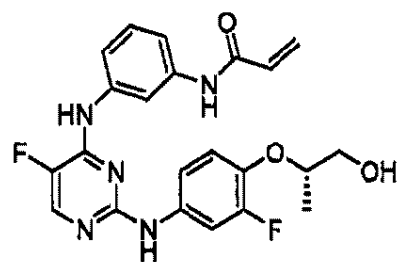
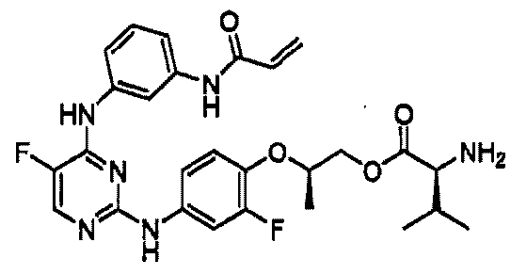
本発明で提供する化合物は、生物学および病理学的現象におけるキナーゼの研究；そうしたキナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；新規なキナーゼ阻害剤の比較評価にも有用である。

20

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

【化 6 4 0】

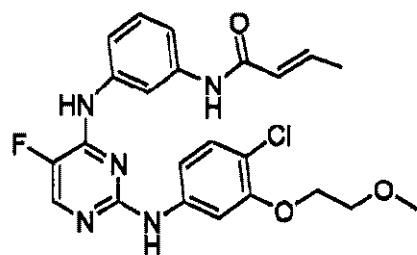
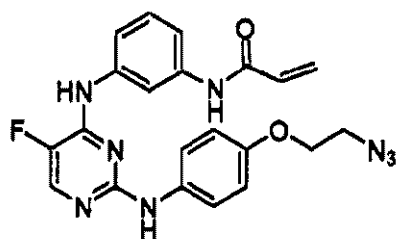
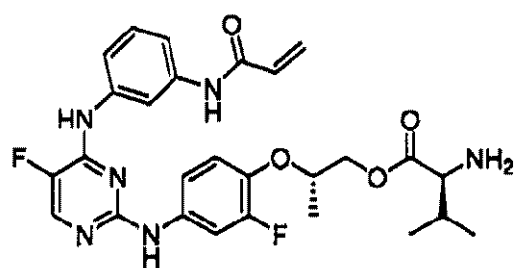
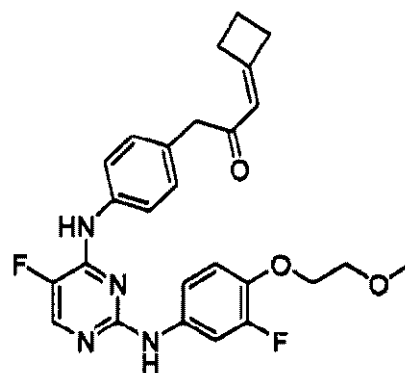
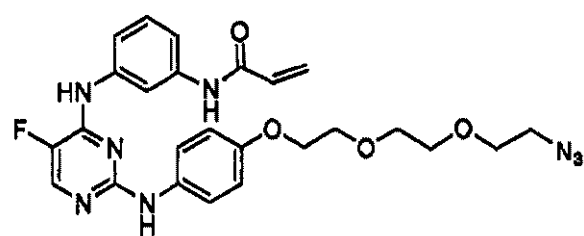
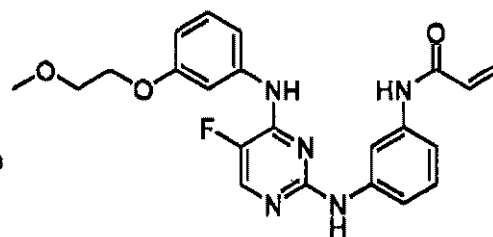
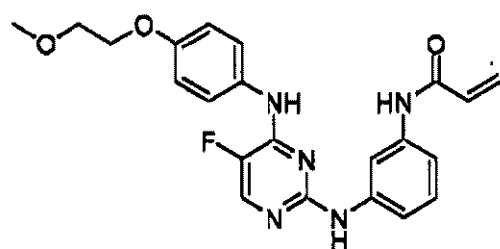
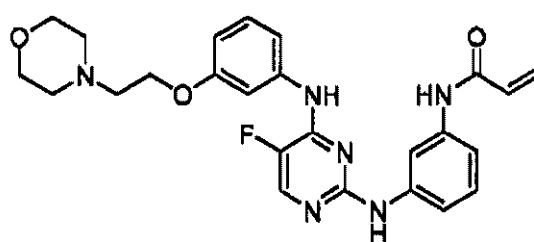
**I-338****I-369****I-370****I-371****I-372****I-373****I-374**

10

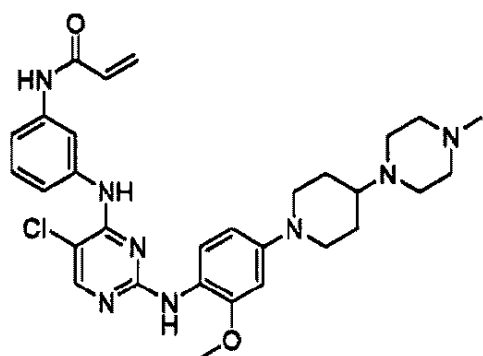
20

30

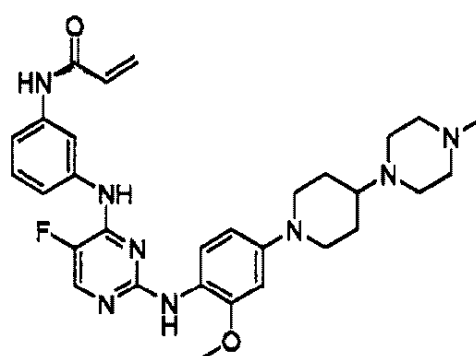
【化 6 4 1】

**I-375****I-376****I-377****I-378****I-379****I-380****I-381****I-382**

【化 6 4 2】

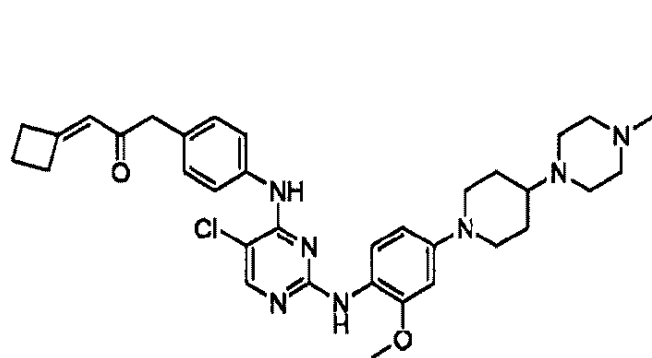


I-383

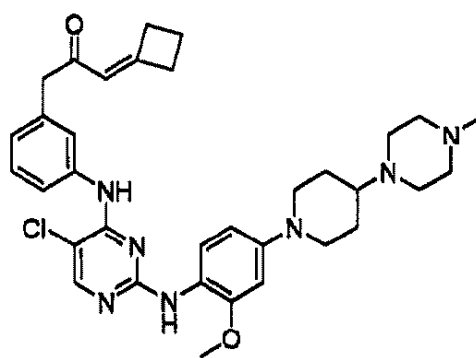


I-384

10

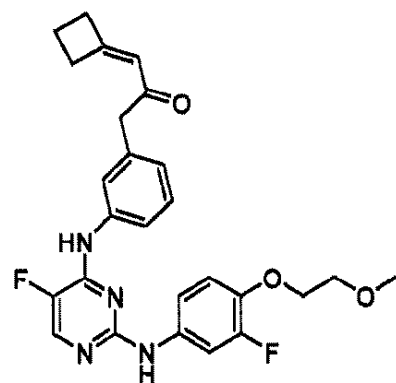


I-385

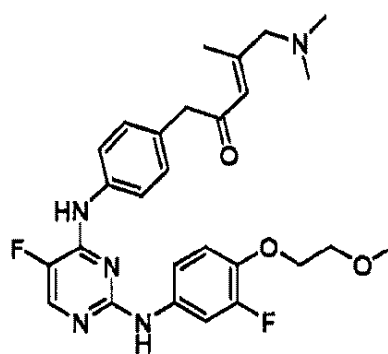


I-386

20



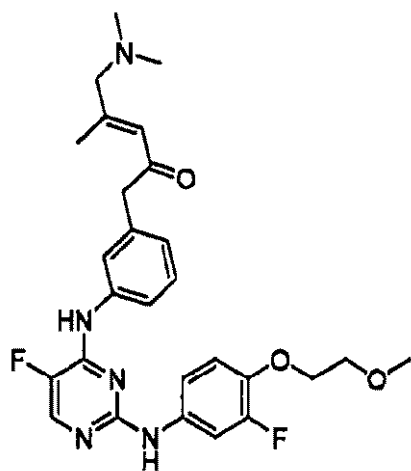
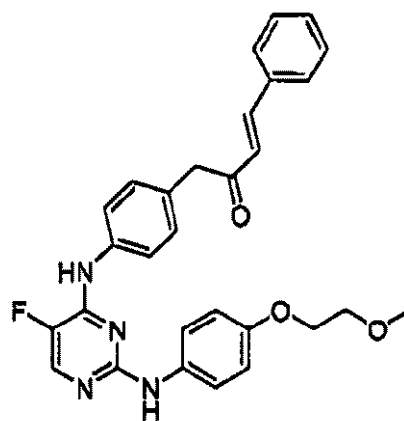
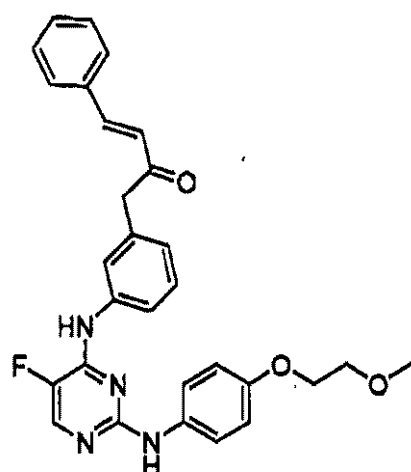
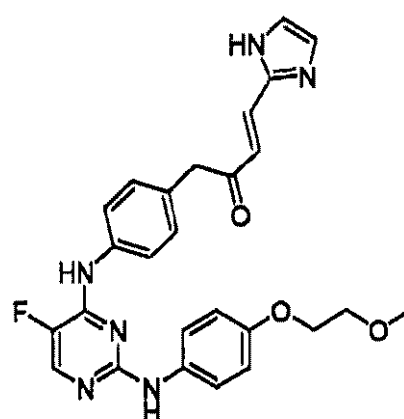
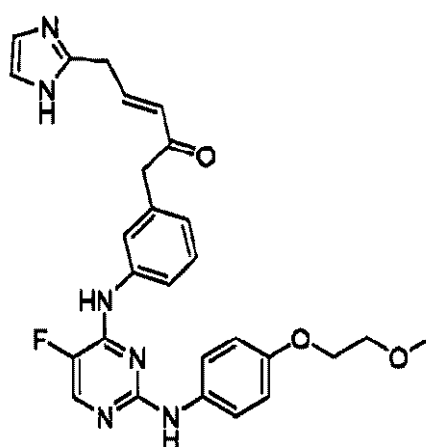
I-387



I-388

30

【化 6 4 3】

**I-389****I-390****I-391****I-392**および **I-393**

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 2)

項目 1 に記載の化合物および薬学的に許容される補助剤、担体または媒体を含む組成物

。

(項目 3)

追加の治療薬と組み合わせた、項目 2 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

(項目 4)

前記追加の治療薬が化学療法薬である、項目 3 に記載の組成物。

(項目 5)

患者または生物学的試料において B T K またはその変異体の活性を阻害するための方法であって、項目 1 に記載の化合物を、前記患者に投与するかまたは前記生物学的試料と接触させるステップを含む方法。

(項目 6)

前記 B T K またはその変異体の活性を不可逆的に阻害する、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

B T K の C y s 4 8 1 を共有結合的に修飾することによって、前記 B T K またはその変異体の活性を不可逆的に阻害する、項目 6 に記載の方法。

10

(項目 8)

B T K 媒介障害の治療を必要とする患者において B T K 媒介障害を治療するための方法であって、項目 1 に記載の化合物を前記患者に投与するステップを含む方法。

(項目 9)

前記障害が、自己免疫性疾患、異種免疫性疾患、炎症性疾患、癌、骨および関節の疾患、または血栓塞栓性障害である、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記障害が、関節リウマチ、多発性硬化症、糖尿病、B 細胞慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病、ヘアリー細胞白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、膵癌、骨癌、骨転移、骨粗しょう症、糖尿病、過敏性腸症候群、クローン病、全身性紅斑性狼瘡、または腎移植に関係する障害から選択される、項目 9 に記載の方法。

20

(項目 11)

患者または生物学的試料において 1 つまたは複数の T E C キナーゼまたはその変異体の活性を阻害するための方法であって、項目 1 に記載の化合物を、前記患者に投与するかまたは前記生物学的試料と接触させるステップを含む方法。

(項目 12)

前記 T E C キナーゼまたはその変異体の活性を不可逆的に阻害する、項目 11 に記載の方法。

30

(項目 13)

前記 T E C キナーゼが、T E C、I T K または B M X の 1 つまたは複数から選択される、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

T E C の C y s 4 4 9、I T K の C y s 4 4 2 または B M X の C y s 4 9 6 を共有結合的に修飾することによって、前記 T E C、I T K または B M X 活性の 1 つまたは複数に不可逆的に阻害する、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

T E C キナーゼ媒介障害の治療を必要とする患者において T E C キナーゼ媒介障害を治療するための方法であって、前記患者に項目 1 に記載の化合物を投与するステップを含む方法。

40

(項目 16)

前記障害が、自己免疫性障害、炎症性障害、増殖性障害、過剰増殖性疾患、免疫学的媒介疾患、気道の疾患、骨および関節の疾患、皮膚障害、胃腸障害、全身性疾患または同種移植の拒絶反応である、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

患者または生物学的試料において、E r b B 1、E r b B 2、E r b B 3 もしくは E r b B 4 またはその変異体の 1 つまたは複数の活性を阻害するための方法であって、項目 1 に記載の化合物を、前記患者に投与するかまたは前記生物学的試料と接触させるステップを含む方法。

50

(項目 18)

前記 E r b B 1、E r b B 2 もしくは E r b B 4 またはその変異体の 1 つまたは複数の活性を不可逆的に阻害する、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

E r b B 1 の C y s 7 9 7、E r b B 2 の C y s 8 0 5 または E r b B 4 の C y s 8 0 3 を共有結合的に修飾することによって、前記 E r b B 1、E r b B 2 もしくは E r b B 4 またはその変異体の 1 つまたは複数の活性を不可逆的に阻害する、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

E r b B 1、E r b B 2、E r b B 3 または E r b B 4 媒介障害の治療を必要とする患者において E r b B 1、E r b B 2、E r b B 3 または E r b B 4 媒介障害を治療するための方法であって、前記患者に項目 1 に記載の化合物を投与するステップを含む方法。

10

(項目 21)

前記障害が、乳癌、膠芽腫、肺癌、頭頸部の癌、結腸直腸癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、扁平上皮癌、唾液腺癌、卵巣癌、結腸直腸癌または膵癌から選択される癌腫である、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記障害が、神経線維腫症 I 型 (N F 1)、神経線維腫症 I I 型 (N F 2)、シュワン細胞新生物 (例えば、M P N S T の) またはシュワン腫から選択される、項目 21 に記載の方法。

20

(項目 23)

患者または生物学的試料において J A K 3 またはその変異体の活性を阻害するための方法であって、項目 1 に記載の化合物を、前記患者に投与するかまたは前記生物学的試料と接触させるステップを含む方法。

(項目 24)

前記 J A K 3 またはその変異体の活性を不可逆的に阻害する、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

J A K 3 の C y s 9 0 9 を共有結合的に修飾することによって、前記 J A K 3 またはその変異体の活性を不可逆的に阻害する、項目 24 に記載の方法。

(項目 26)

J A K 3 媒介障害の治療を必要とする患者において J A K 3 媒介障害を治療するための方法であって、前記患者に項目 1 に記載の化合物を投与するステップを含む方法。

30

(項目 27)

前記障害が、自己免疫性障害、炎症性障害、神経変性障害、固形悪性腫瘍または血液学的悪性腫瘍から選択される、項目 26 に記載の方法。

(項目 28)

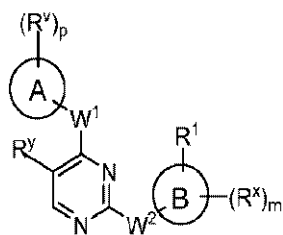
前記障害が糖尿病である、項目 26 に記載の方法。

(項目 29)

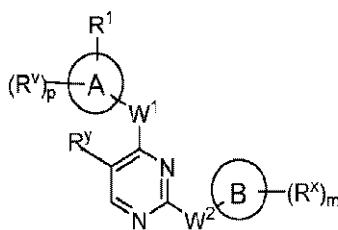
B T K 媒介障害の治療を必要とする患者において B T K 媒介障害を治療するための方法であって、式 I - a もしくは I - b の化合物：

40

【化 6 9 9】



I-a



I-b

50

(式中、

環Aは、フェニル、3～7員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、8～10員二環式の飽和の環または部分的に不飽和の環またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和または部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式の飽和または部分的に不飽和の複素環、あるいは窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

環Bは、フェニル、3～7員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、8～10員二環式の飽和の環または部分的に不飽和の環またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和または部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式の飽和または部分的に不飽和の複素環、あるいは窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

R^1 は弾頭基であり；

R^y は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ ハロ脂肪族、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ または $-C(O)N(R)_2$ であり；

各R基は独立に、水素であるか、あるいは $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員複素環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

W^1 および W^2 はそれぞれ独立に、共有結合または二価の $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、 W^1 または W^2 の1個のメチレン単位は、 $-NR^2-$ 、 $-N(R^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-N(R^2)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^2)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ で任意選択で置き換えられており；

R^2 は、水素、任意選択で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族もしくは $-C(O)R$ であるか、または、

R^2 と環A上の置換基はそれらの介在原子と一緒にあって、4～6員の部分的に不飽和の環もしくは芳香族縮合環を形成しているか、または、

R^2 と R^y はそれらの介在原子と一緒にあって、4～6員の飽和の環、部分的に不飽和の環もしくは芳香族縮合環を形成しており；

mおよびpは独立に0～4であり；

R^x および R^v は、 $-R$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_qOR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ もしくは $-N(R)_2$ から独立に選択され、qは1～4であるか；または、

R^x と R^1 は、環B上に同時に存在する場合、それらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～7員の飽和の環、部分的に不飽和の環またはアリール環を形成しており、前記環は、オキソ、ハロゲン、CNもしくは $C_{1\sim6}$ 脂肪族から独立に選択される0～3個の基、および弾頭基で置換されているか；または、

R^v と R^1 は、環A上に同時に存在する場合、それらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～7員の飽和の環、部分的に不飽和の環またはアリール環を形成しており、前記環は、オキソ、ハロゲン、CNもしくは $C_{1\sim6}$ 脂肪族から独立に選択される0～3個の基、および弾頭基で置換されている)

10

20

30

40

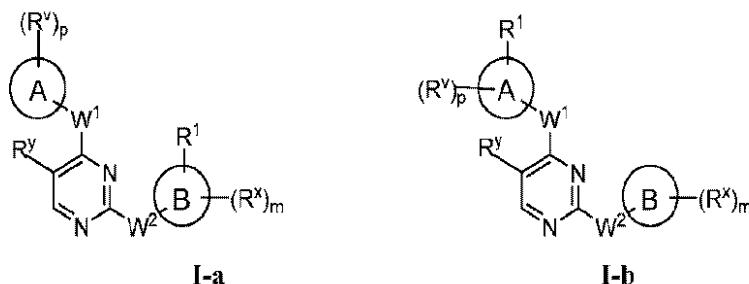
50

または薬学的に許容されるその塩を前記患者に投与するステップを含み、前記 B T K 媒介障害が膀胱癌である方法。

(項目 30)

B T K 媒介障害の治療を必要とする患者において B T K 媒介障害を治療するための方法であって、式 I-a もしくは I-b の化合物：

【化 700】



10

(式中、

環 A は、フェニル、3～7 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、8～10 員二環式の飽和の環または部分的に不飽和の環またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和または部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式の飽和または部分的に不飽和の複素環、あるいは窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

20

環 B は、フェニル、3～7 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、8～10 員二環式の飽和の環または部分的に不飽和の環またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和または部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式の飽和または部分的に不飽和の複素環、あるいは窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

30

R^1 は弾頭基であり；

R^y は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ ハロ脂肪族、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ または $-C(O)N(R)_2$ であり；

各 R 基は独立に、水素であるか、あるいは $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員複素環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

W^1 および W^2 はそれぞれ独立に、共有結合または二価の $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、 W^1 または W^2 の 1 個のメチレン単位は、 $-NR^2-$ 、 $-N(R^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-N(R^2)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^2)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ で任意選択で置き換えられており；

40

R^2 は、水素、任意選択で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族もしくは $-C(O)R$ であるか；または、

R^2 と環 A 上の置換基はそれらの介在原子と一緒にあって、4～6 員の部分的に不飽和もしくは芳香族縮合環を形成しているか；または、

R^2 と R^y はそれらの介在原子と一緒にあって、4～6 員の飽和の環、部分的に不飽和の環もしくは芳香族縮合環を形成しており；

50

mおよびpは独立に0～4であり；

R^xおよびR^vは、-R、ハロゲン、-OR、-O(CH₂)_qOR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂Rもしくは-N(R)₂から独立に選択され、qは1～4であるか；または、

R^xとR¹は、環B上に同時に存在する場合、それらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～7員の飽和の環、部分的に不飽和の環またはアリール環を形成しており、前記環は、オキシ、ハロゲン、CNもしくはC₁～₆脂肪族から独立に選択される0～3個の基、および弾頭基で置換されているか；または、

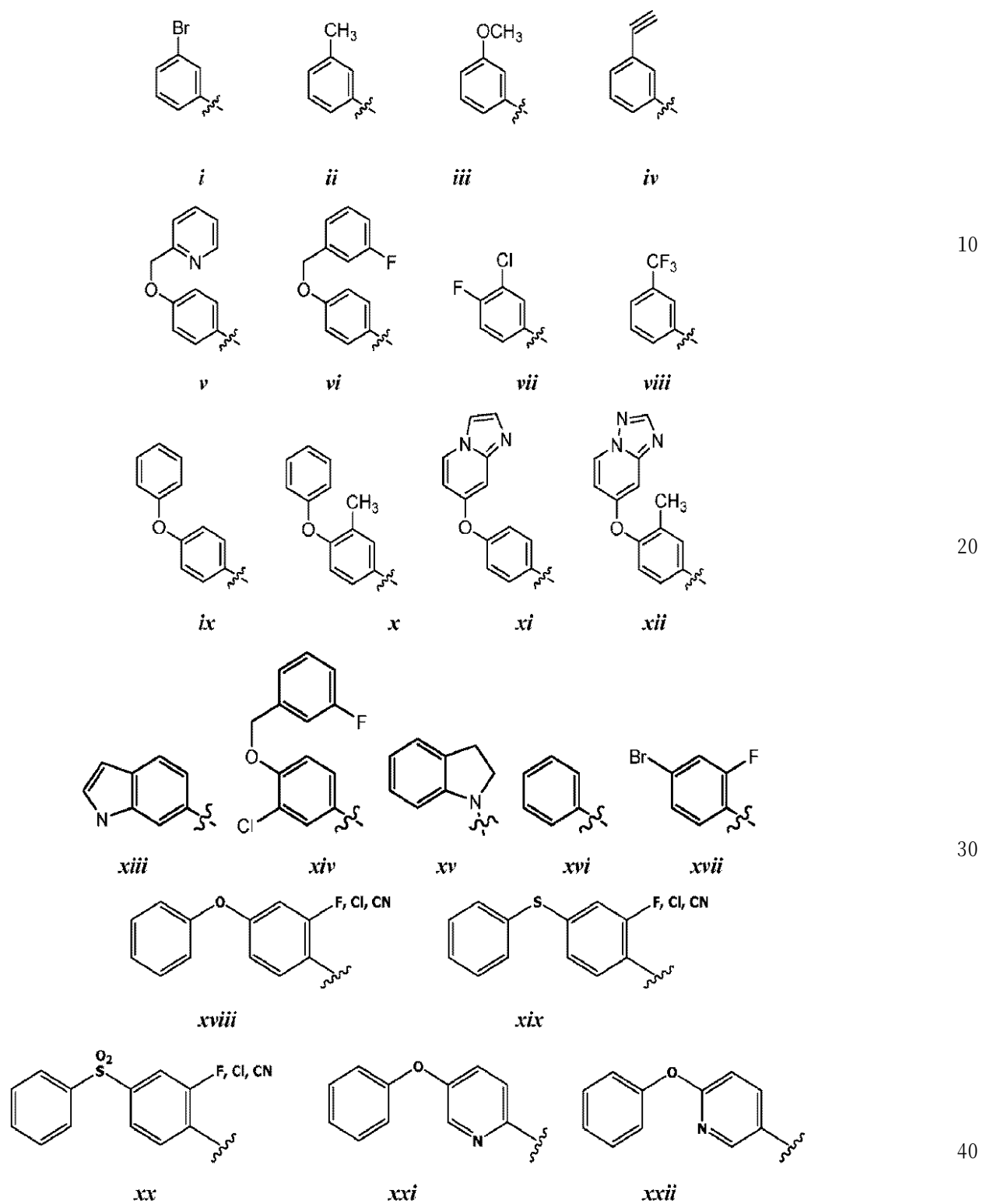
R^vとR¹は、環A上に同時に存在する場合、それらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～7員の飽和の環、部分的に不飽和の環またはアリール環を形成しており、前記環は、オキシ、ハロゲン、CNもしくはC₁～₆脂肪族から独立に選択される0～3個の基、および弾頭基で置換されている）

または薬学的に許容されるその塩を前記患者に投与するステップを含み、前記BTK媒介障害が結腸直腸癌である方法。

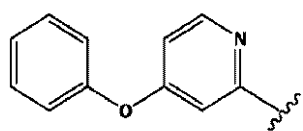
(項目31)

環Aが：

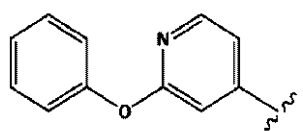
【化 7 0 1】



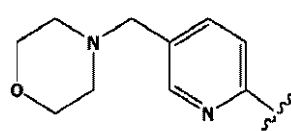
【化 7 0 2】



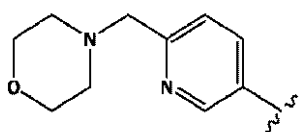
xxiii



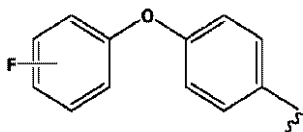
xxiv



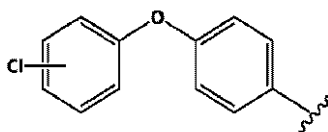
xxv



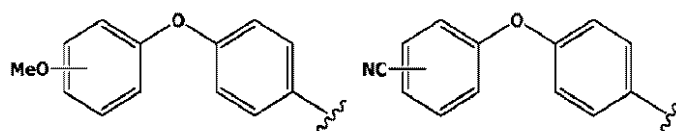
xxvi



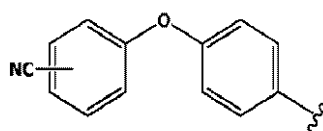
xxvii



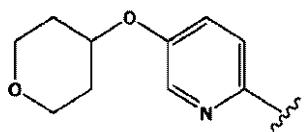
xxviii



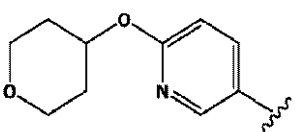
xxix



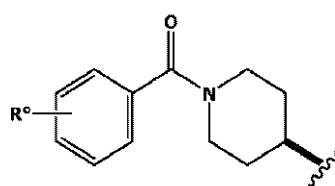
xxx



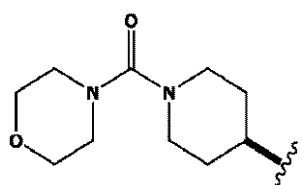
xxxi



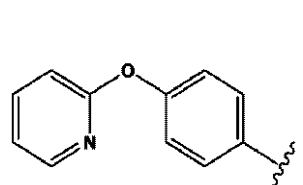
xxxii



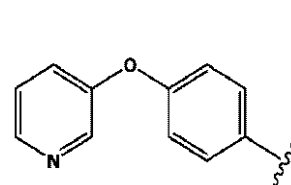
xxxiii



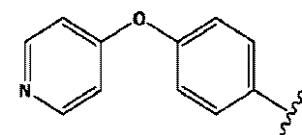
xxxiv



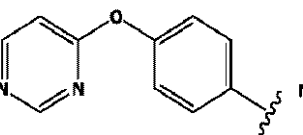
xxxv



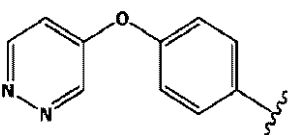
xxxvi



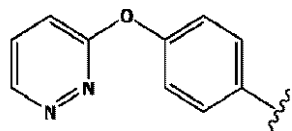
xxxvii



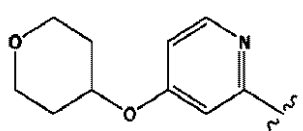
xxxviii



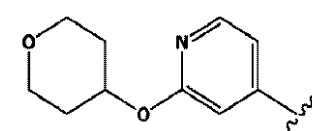
xxxix



xli



xlii



xliii

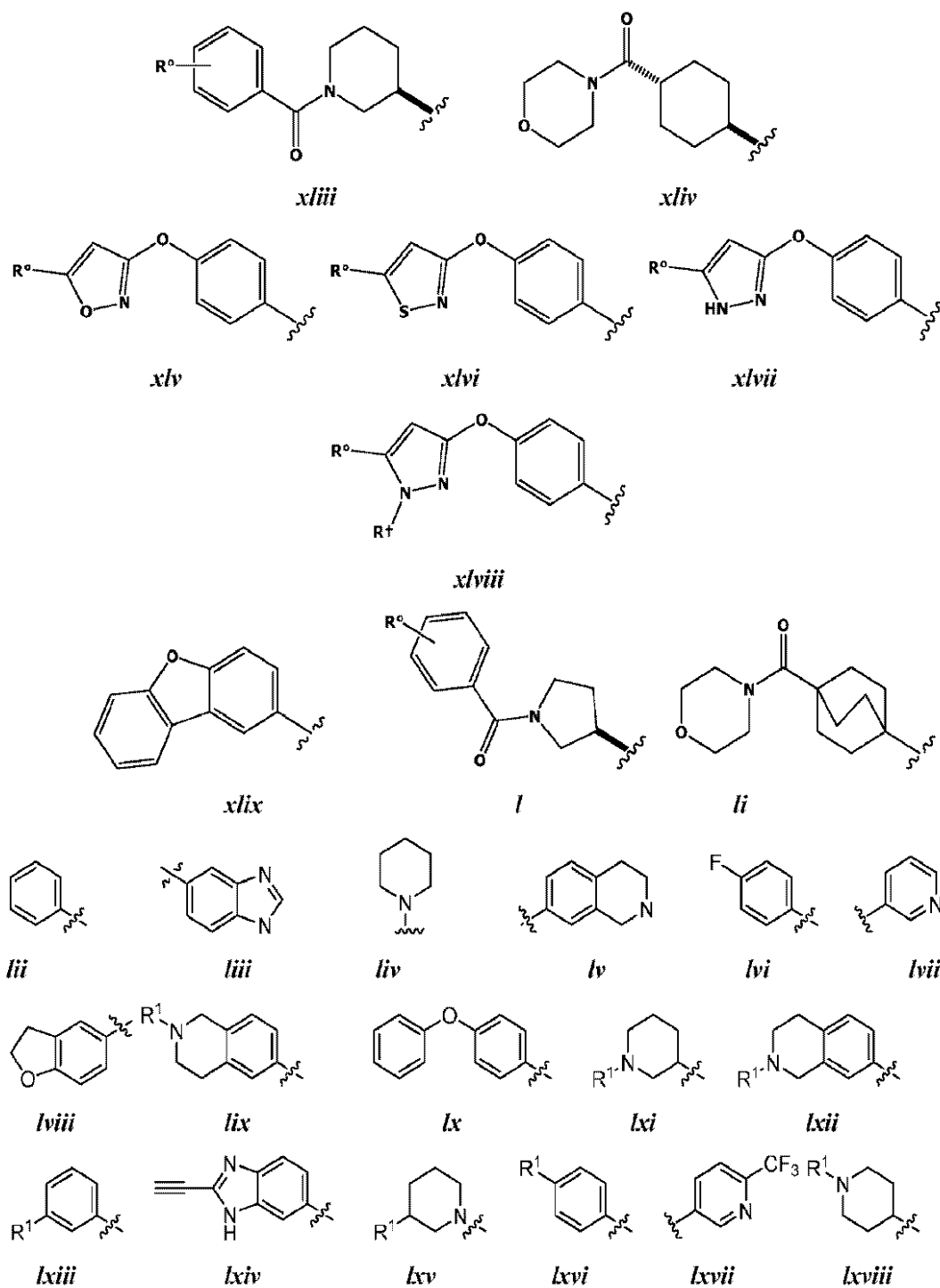
10

20

30

40

【化 7 0 3】



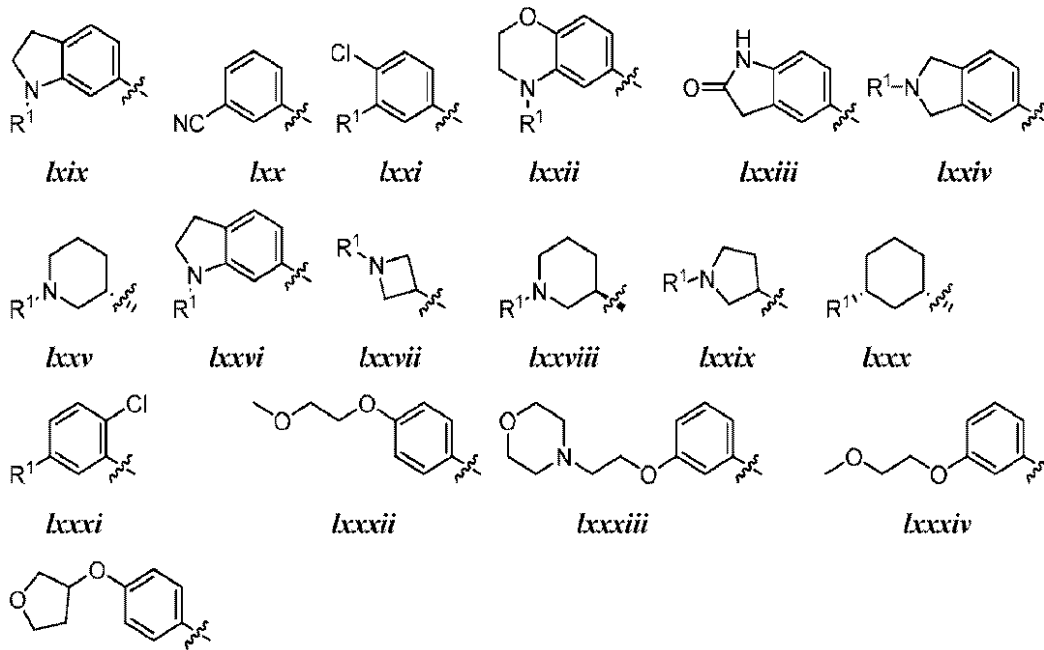
10

20

30

40

【化 7 0 4】



10

または *lxxxv*.

20

から選択される、項目 29 または 30 に記載の方法。

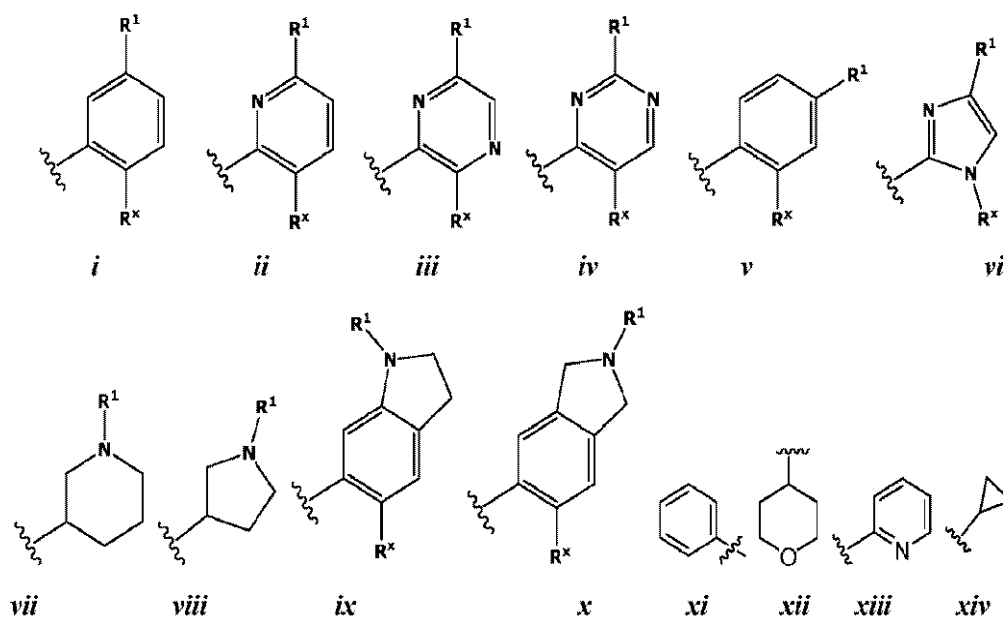
(項目 32)

環 A が、*i*、*ii*、*iv*、*v*、*vi*、*vii*、*ix*、*xiv*、*xvi*、*lii*、*lxi*、*lii*、*lxxi*、*lxxiv*、*lxxvi*、*lxxviii* および *lxxx* から選択される、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 33)

環 B が以下の

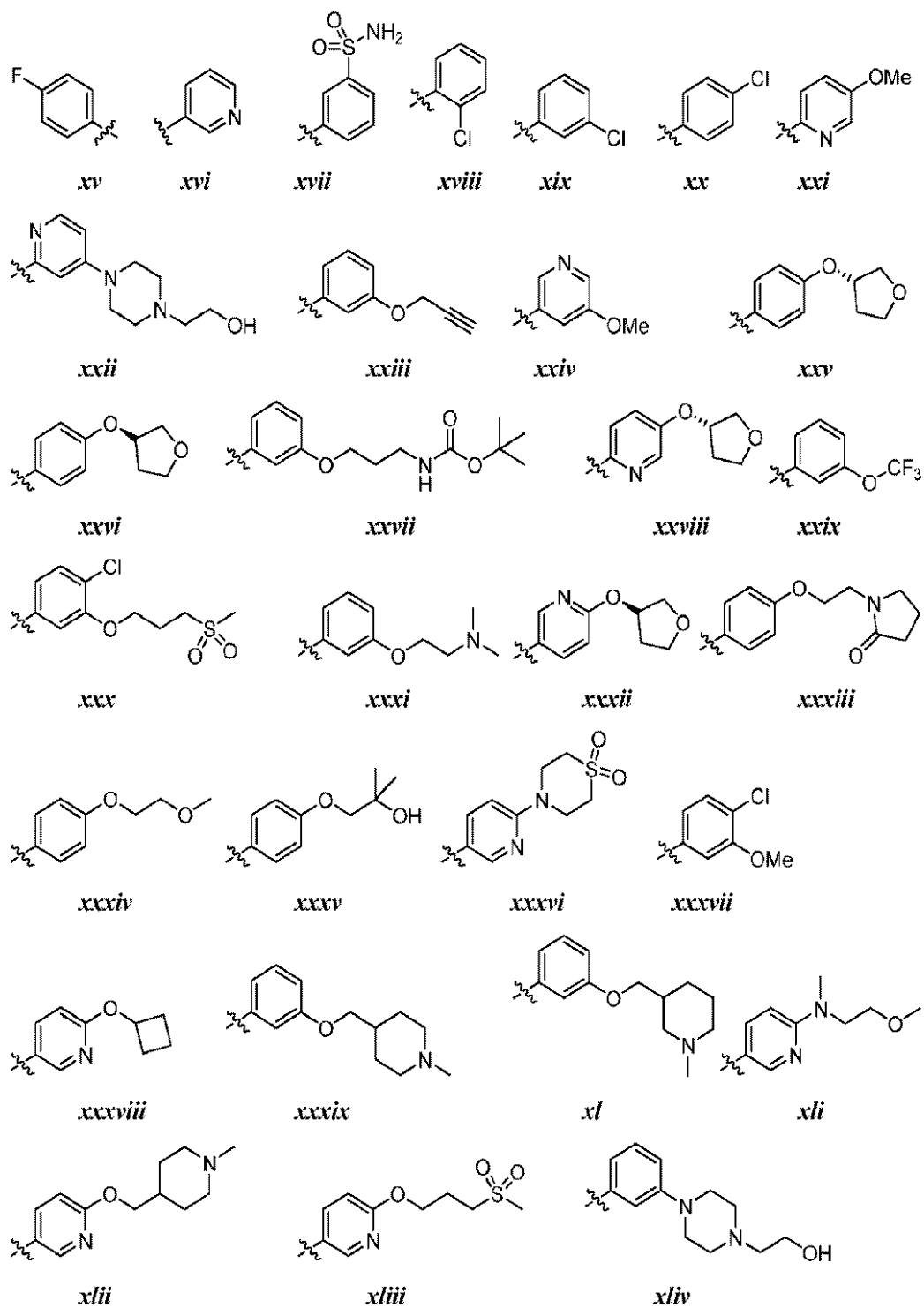
【化 7 0 5】



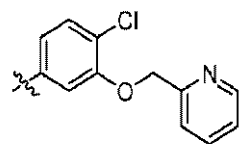
30

40

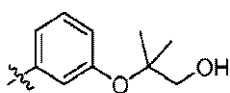
【化 7 0 6】



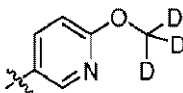
【化 7 0 7】



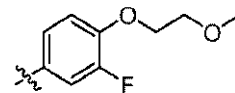
xlv



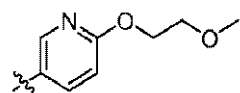
xlv



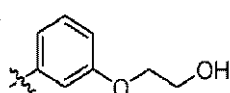
xlvii



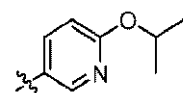
xlviii



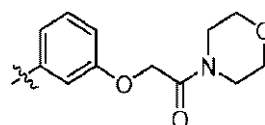
xlix



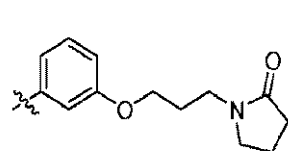
l



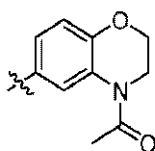
li



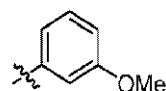
lii



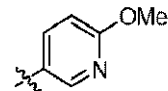
liii



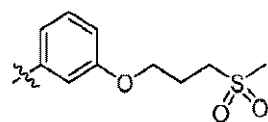
liv



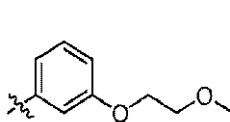
lv



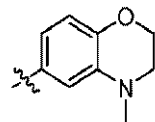
lvi



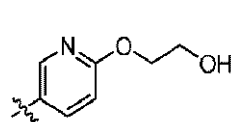
lvii



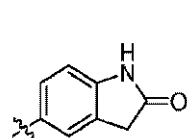
lviii



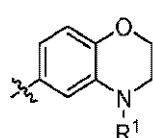
lix



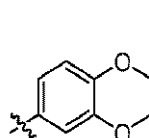
lx



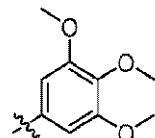
lxi



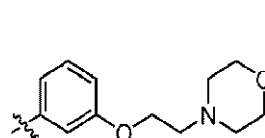
lxii



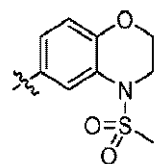
lxiii



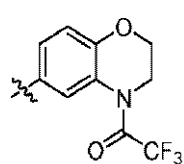
lxiv



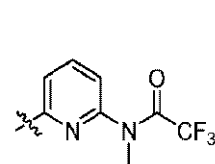
lxv



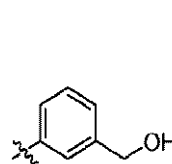
lxvi



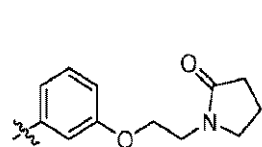
lxvii



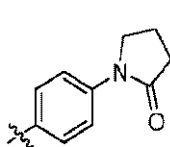
lxviii



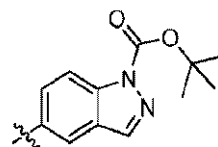
lxix



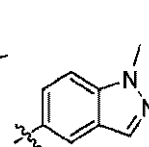
lxx



lxxi



lxxii



lxxiii

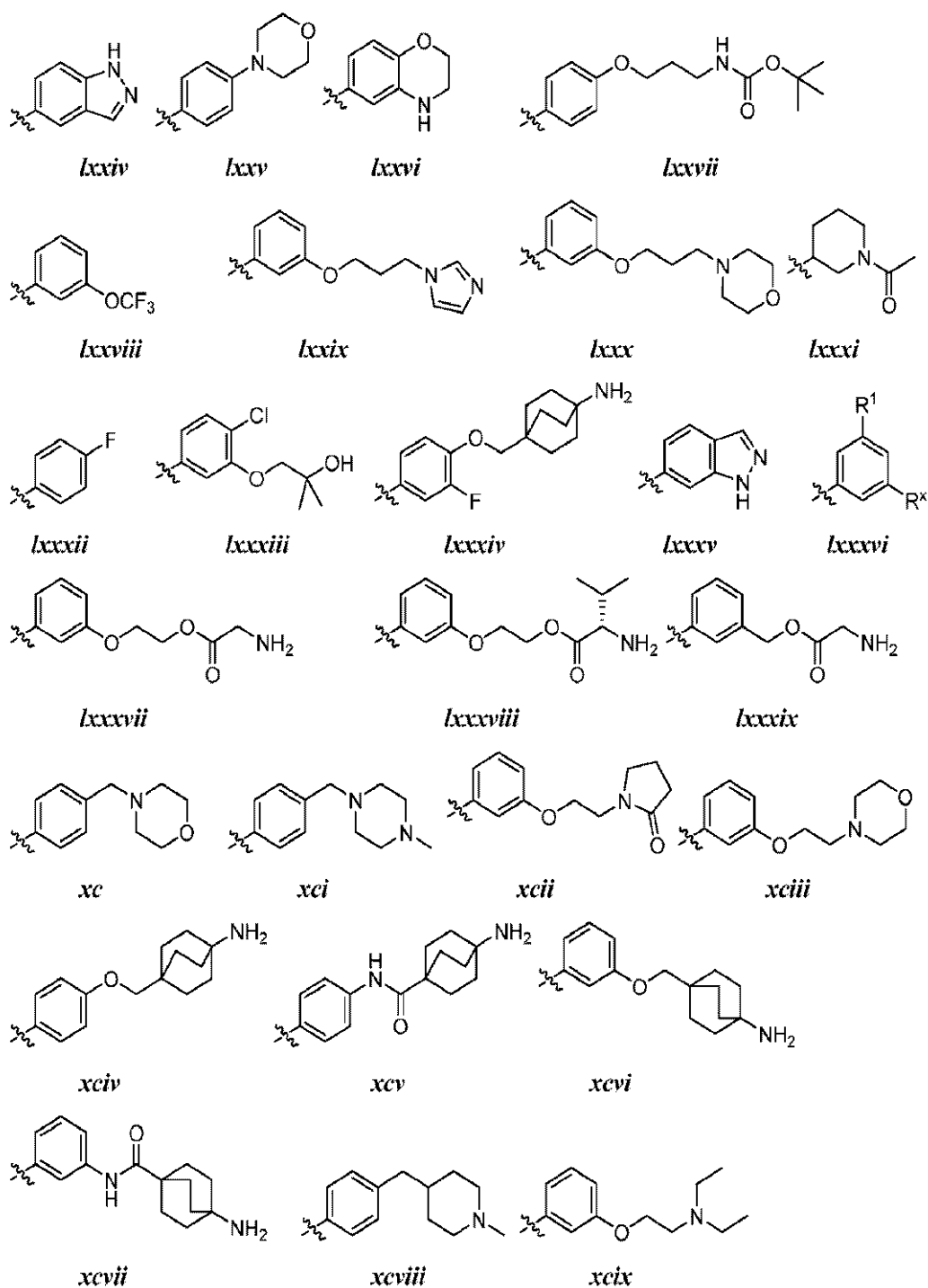
10

20

30

40

【化 7 0 8】



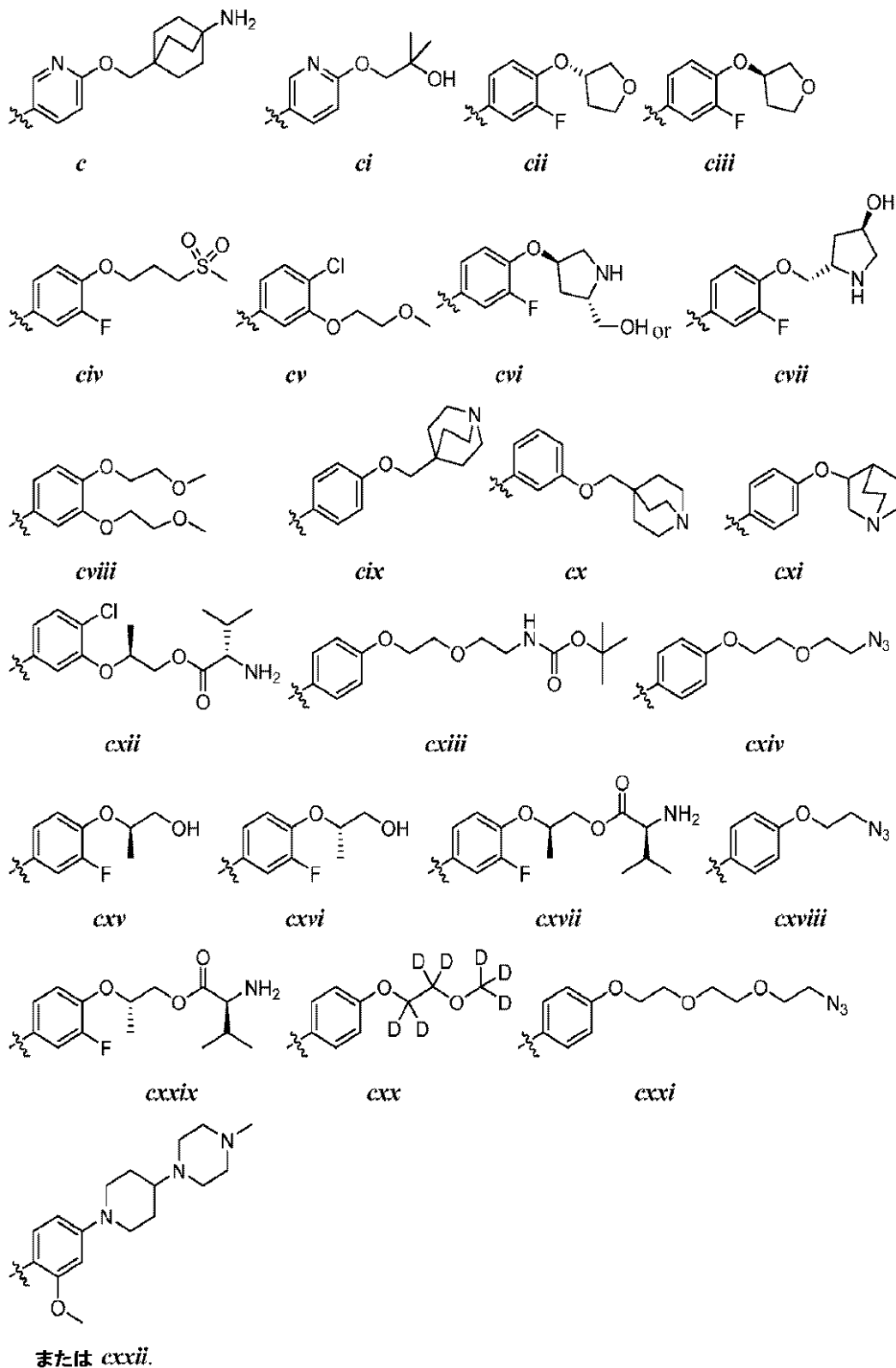
10

20

30

40

【化 7 0 9】



から選択される、項目 2 9 または 3 0 に記載の方法。

(項目 3 4)

環 B が、i、ii、iii、iv、v、ix、x、xi、xiii、xvi、xvii、
xix、xx、xxv、xxvi、xxxii、xxxiv、xxxv、xxxvii
i、xlii、xlvi、xlviii、l、lviii、lxiv、lxxviii、

10

20

30

40

50

l x x x i i i、l x x x v i、x c i v、c、c i、c i i、c i i i、c i vおよび
c vから選択される、項目 2 9 または 3 0 に記載の方法。

(項目 3 5)

W¹ および W² がそれぞれ二価の C₁ ~₃ アルキレン鎖であり、W¹ または W² の 1 個
のメチレン単位は、-NR² -、-N(R²)C(O)-、-C(O)N(R²)-、-
N(R²)SO₂-、-SO₂N(R²)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、
-C(O)O-、-S-、-SO-または-SO₂-で任意選択で置き換えられている、
項目 2 9 または 3 0 に記載の方法。

(項目 3 6)

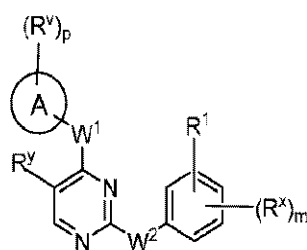
W¹ および W² がそれぞれ独立に -C(=O)、-NR² -、-S-または-O-であ
る、項目 2 9 または 3 0 に記載の方法。

10

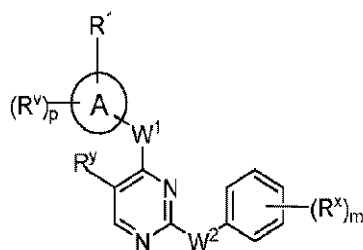
(項目 3 7)

前記化合物が式 I I - a または I I - b の化合物：

【化 7 1 0】



II-a



II-b

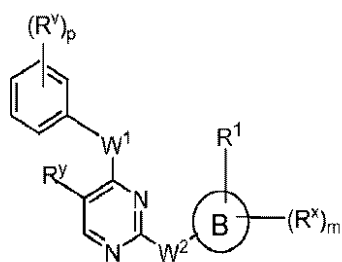
20

または薬学的に許容されるその塩である、項目 2 9 または 3 0 に記載の方法。

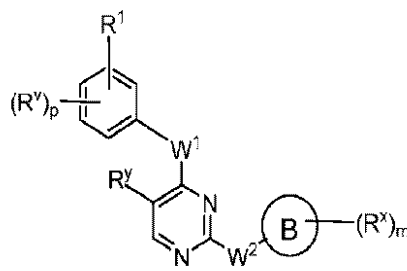
(項目 3 8)

前記化合物が式 I I I - a または I I I - b の化合物：

【化 7 1 1】



III-a



III-b

30

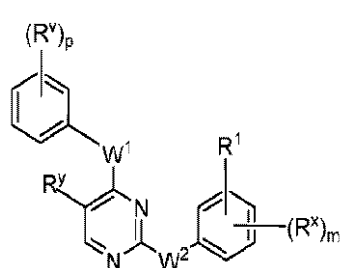
または薬学的に許容されるその塩である、項目 2 9 または 3 0 に記載の方法。

40

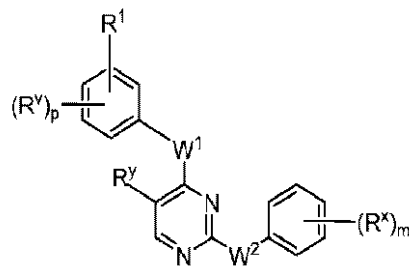
(項目 3 9)

前記化合物が式 I V - a または I V - b の化合物：

【化 7 1 2】



IV-a



IV-b

10

または薬学的に許容されるその塩である、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 40)

R^1 が $-L-Y$ であり：

L は、二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、 L は少なくとも 1 つの二重結合を有し、 L の 1 個または 2 個の追加のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ で置き換えられており；

Y は、水素であるか、あるいは、オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 10 員の単環式もしくは二環式の飽和の環、部分的に不飽和の環もしくはアリール環であり、前記環は 1 ～ 4 個の R^e 基で置換されており；

20

各 R^e は独立に、 $-Q-Z$ 、オキソ、 NO_2 、ハロゲン、 CN 、適切な脱離基、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択され；

Q は、共有結合または二価の $C_1 \sim 6$ 飽和もしくは不飽和の直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり、 Q の 1 個もしくは 2 個のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO-$ もしくは $-SO_2-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ または $-SO_2N(R)-$ で置き換えられており；

30

Z は、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 41)

L が二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、 L は少なくとも 1 つの二重結合を有し、 L の少なくとも 1 個のメチレン単位は、 $-C(O)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)O-$ で置き換えられており、 L の 1 個または 2 個の追加のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ で置き換えられており；

40

Y が、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、項目 40 に記載の方法。

(項目 42)

L が二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、 L は少なくとも 1 つの二重結合を有し、 L の少なくとも 1 個のメチレン単位は $-C(O)-$ で置き換えられており、 L の 1 個または 2 個の追加のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ で置き換えられている、項目 41 に記載の方法。

(項目 43)

L が二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、 L は少なくとも 1 つの二

50

重結合を有し、Lの少なくとも1個のメチレン単位は —OC(O)— で置き換えられている、項目41に記載の方法。

(項目44)

Lが、 —NRC(O)CH=CH— 、 $\text{—NRC(O)CH=CHCH}_2\text{N(CH}_3\text{)—}$ 、 $\text{—NRC(O)CH=CHCH}_2\text{O—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{NRC(O)CH=CH—}$ 、 $\text{—NRSO}_2\text{CH=CH—}$ 、 $\text{—NRSO}_2\text{CH=CHCH}_2\text{—}$ 、 $\text{—NRC(O)(C=N}_2\text{)—}$ 、 $\text{—NRC(O)(C=N}_2\text{)C(O)—}$ 、 $\text{—NRC(O)CH=CHCH}_2\text{N(CH}_3\text{)—}$ 、 $\text{—NRSO}_2\text{CH=CH—}$ 、 $\text{—NRSO}_2\text{CH=CHCH}_2\text{—}$ 、 $\text{—NRC(O)CH=CHCH}_2\text{O—}$ 、 $\text{—NRC(O)C(=CH}_2\text{)CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{NRC(O)—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{NRC(O)CH=CH—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{NRC(O)—}$ 、または $\text{—CH}_2\text{NRC(O)}$ シクロプロピレンであり、RはHまたは任意選択で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ 脂肪族であり；Yは水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ 脂肪族である、項目41に記載の方法。

(項目45)

Lが、 —NHC(O)CH=CH— 、 $\text{—NHC(O)CH=CHCH}_2\text{N(CH}_3\text{)—}$ 、 $\text{—NHC(O)CH=CHCH}_2\text{O—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{NHC(O)CH=CH—}$ 、 $\text{—NHSSO}_2\text{CH=CH—}$ 、 $\text{—NHSSO}_2\text{CH=CHCH}_2\text{—}$ 、 $\text{—NHC(O)(C=N}_2\text{)—}$ 、 $\text{—NHC(O)(C=N}_2\text{)C(O)—}$ 、 $\text{—NHC(O)CH=CHCH}_2\text{N(CH}_3\text{)—}$ 、 $\text{—NHSSO}_2\text{CH=CH—}$ 、 $\text{—NHSSO}_2\text{CH=CHCH}_2\text{—}$ 、 $\text{—NHC(O)CH=CHCH}_2\text{O—}$ 、 $\text{—NHC(O)C(=CH}_2\text{)CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{NHC(O)—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{NHC(O)CH=CH—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)—}$ 、または $\text{—CH}_2\text{NHC(O)}$ シクロプロピレンである、項目44に記載の方法。

(項目46)

Lが二価の $\text{C}_{2\sim8}$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つのアルキリデニル二重結合を有し、Lの少なくとも1個のメチレン単位は、 —C(O)— 、 —NRC(O)— 、 —C(O)NR— 、 $\text{—N(R)SO}_2\text{—}$ 、 $\text{—SO}_2\text{N(R)—}$ 、 —S— 、 —S(O)— 、 $\text{—SO}_2\text{—}$ 、 —OC(O)— または —C(O)O— で置き換えられており、Lの1個または2個の追加のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、シクロプロピレン、 —O— 、 —N(R)— または —C(O)— で置き換えられている、項目41に記載の方法。

(項目47)

R^1 が —L—Y であり、

Lは二価の $\text{C}_{2\sim8}$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つの三重結合を有し、Lの1個または2個の追加のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 —NRC(O)— 、 —C(O)NR— 、 $\text{—N(R)SO}_2\text{—}$ 、 $\text{—SO}_2\text{N(R)—}$ 、 —S— 、 —S(O)— 、 $\text{—SO}_2\text{—}$ 、 —OC(O)— または —C(O)O— で置き換えられており、Yは、水素であるか、あるいはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ 脂肪族、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～10員単環式もしくは二環式の飽和の環、部分的に不飽和の環もしくはアリール環であり、前記環は1～4個の R^e 基で置換されており；

各 R^e は独立に、 —Q—Z 、オキソ、 NO_2 、ハロゲン、CN、適切な脱離基、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ 脂肪族から選択され；

Qは、共有結合または二価の $\text{C}_{1\sim6}$ 飽和もしくは不飽和の直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり、Qの1個もしくは2個のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 —N(R)— 、 —S— 、 —O— 、 —C(O)— 、 —OC(O)— 、 —C(O)O— 、 —SO— もしくは $\text{—SO}_2\text{—}$ 、 —N(R)C(O)— 、 —C(O)N(R)— 、 $\text{—N(R)SO}_2\text{—}$ または $\text{—SO}_2\text{N(R)—}$ で置き換えられており；

Zは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ 脂肪族である、項目29または30に記載の方法。

(項目 4 8)

Yが、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、NO₂もしくはCNで任意選択で置換されたC₁～₆脂肪族である、項目47に記載の方法。

(項目 4 9)

Lが、 $-C \equiv C-$ 、 $-C \equiv CCH_2N$ (イソプロピル) $-$ 、 $-NHC(O)C \equiv CCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-CH_2-$ 、 $-C \equiv CCH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)C \equiv C-$ 、 $-C(O)C \equiv C-$ または $-CH_2OC(=O)C \equiv C-$ である、項目48に記載の方法。

(項目 5 0)

R¹が $-L-Y$ であり、

Lは、二価のC₂～₈直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lの1個のメチレン単位はシクロプロピレンで置き換えられており、Lの1個または2個の追加のメチレン単位は独立に、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)O-$ で置き換えられており；

Yは、水素であるか、あるいはオキソ、ハロゲン、NO₂もしくはCNで任意選択で置換されたC₁～₆脂肪族、または、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～10員の単環式もしくは二環式の飽和の環または部分的に不飽和の環またはアリール環であり、前記環は1～4個のR^e基で置換されており；

各R^eは独立に、 $-Q-Z$ 、オキソ、NO₂、ハロゲン、CN、適切な脱離基、またはオキソ、ハロゲン、NO₂もしくはCNで任意選択で置換されたC₁～₆脂肪族から選択され；

Qは、共有結合または二価のC₁～₆飽和もしくは不飽和の直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり、Qの1個もしくは2個のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO-$ もしくは $-SO_2-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ または $-SO_2N(R)-$ で置き換えられており；

Zは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、NO₂もしくはCNで任意選択で置換されたC₁～₆脂肪族である、項目29または30に記載の方法。

(項目 5 1)

Yが、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、NO₂もしくはCNで任意選択で置換されたC₁～₆脂肪族である、項目50に記載の化合物。

(項目 5 2)

R¹が、 $-L-Y$ であり、

Lは、共有結合、 $-C(O)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、または二価のC₁～₈飽和もしくは不飽和の直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり；

Yは、以下の(i)～(xvii)、すなわち：

(i) オキソ、ハロゲン、NO₂またはCNで置換されたC₁～₆アルキル；

(ii) オキソ、ハロゲン、NO₂またはCNで任意選択で置換されたC₂～₆アルケニル；

(iii) オキソ、ハロゲン、NO₂またはCNで任意選択で置換されたC₂～₆アルキニル；

(iv) 酸素もしくは窒素から選択される1個のヘテロ原子を有する飽和3～4員複素環（前記環は1～2個のR^e基で置換されている）；

(v) 酸素もしくは窒素から選択される1～2個のヘテロ原子を有する飽和5～6員複素環（前記環は1～4個のR^e基で置換されている）；

(vi)

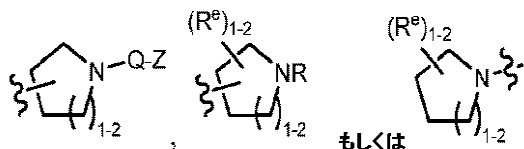
10

20

30

40

【化 7 1 3】

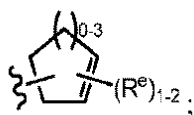


(式中、各 R、Q、Z)；

(v i i) 飽和 3～6 員炭素環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されている）；(v i i i) 窒素、酸素またはイオウから独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の 3～6 員単環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されている）；(i x) 部分的に不飽和の 3～6 員炭素環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されている）；

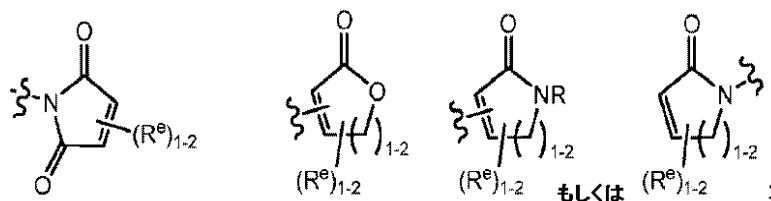
(x)

【化 7 1 4】

(x i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の 4～6 員の複素環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されている）；

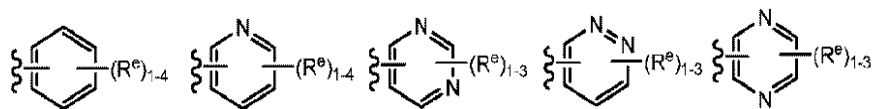
(x i i)

【化 7 1 5】

(x i i i) 0～2 個の窒素を有する 6 員芳香環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されている）；

(x i v)

【化 7 1 6】

(式中、各 R^e は上記の通り定義され、本明細書で説明する通りである)；(x v) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリアル環（前記環は 1～3 個の R^e 基で置換されている）；

(x v i)

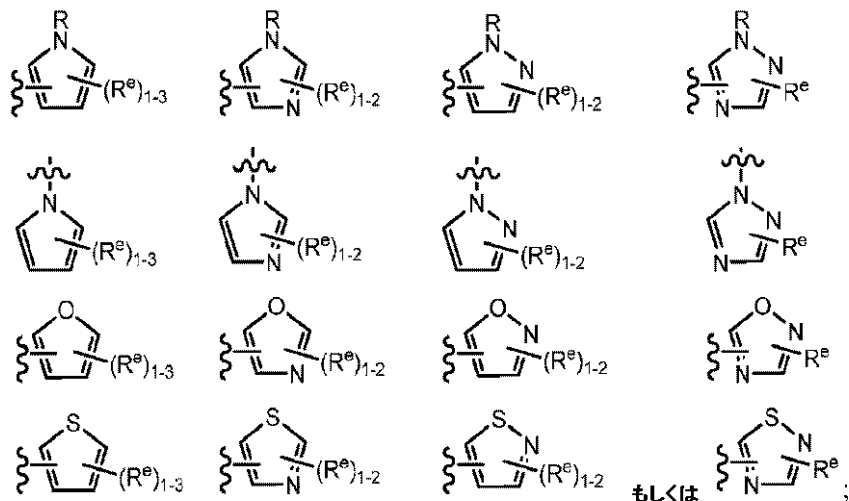
10

20

30

40

【化 7 1 7】



あるいは、

(x v i i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式の飽和の環、部分的に不飽和の環またはアリール環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されている）

20

から選択され、

各 R 基は独立に、水素であるか、あるいは $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員複素環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

各 R^e は、 $-Q-Z$ 、オキソ、 NO_2 、ハロゲン、 CN 、適切な脱離基、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族から独立に選択され；

Q は、共有結合または二価の $C_{1\sim6}$ 飽和もしくは不飽和の直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり、 Q の 1 個もしくは 2 個のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 $-N(R)$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO-$ もしくは $-SO_2-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ または $-SO_2N(R)-$ で置き換えられており；

30

Z は、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である、項目 29 または 30 に記載の化合物。

(項目 53)

L が、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHSO_2CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2OC(O)-$ または $-SO_2NH-$ である、項目 52 に記載の方法。

40

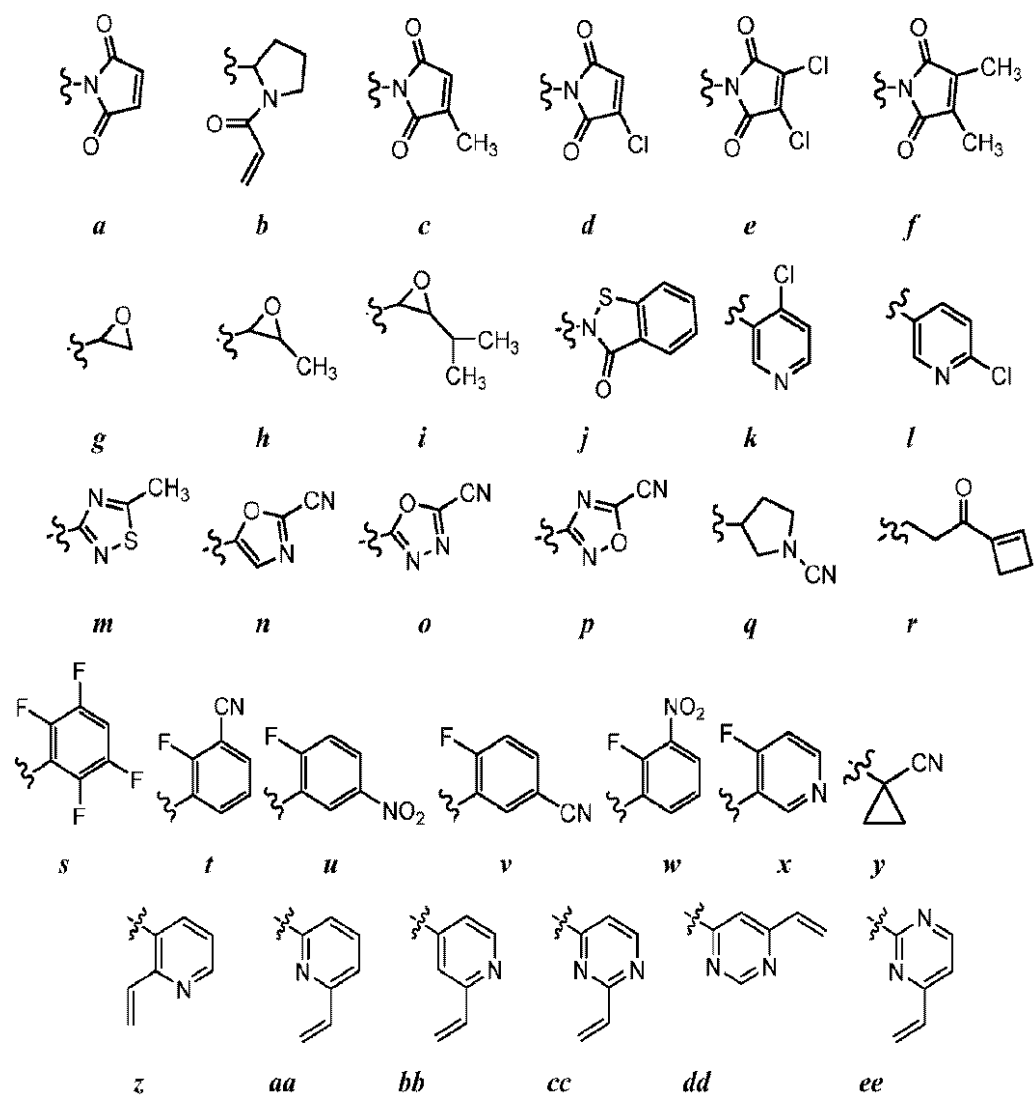
(項目 54)

L が共有結合である、項目 53 に記載の方法。

(項目 55)

Y が、以下の

【化 7 1 8】

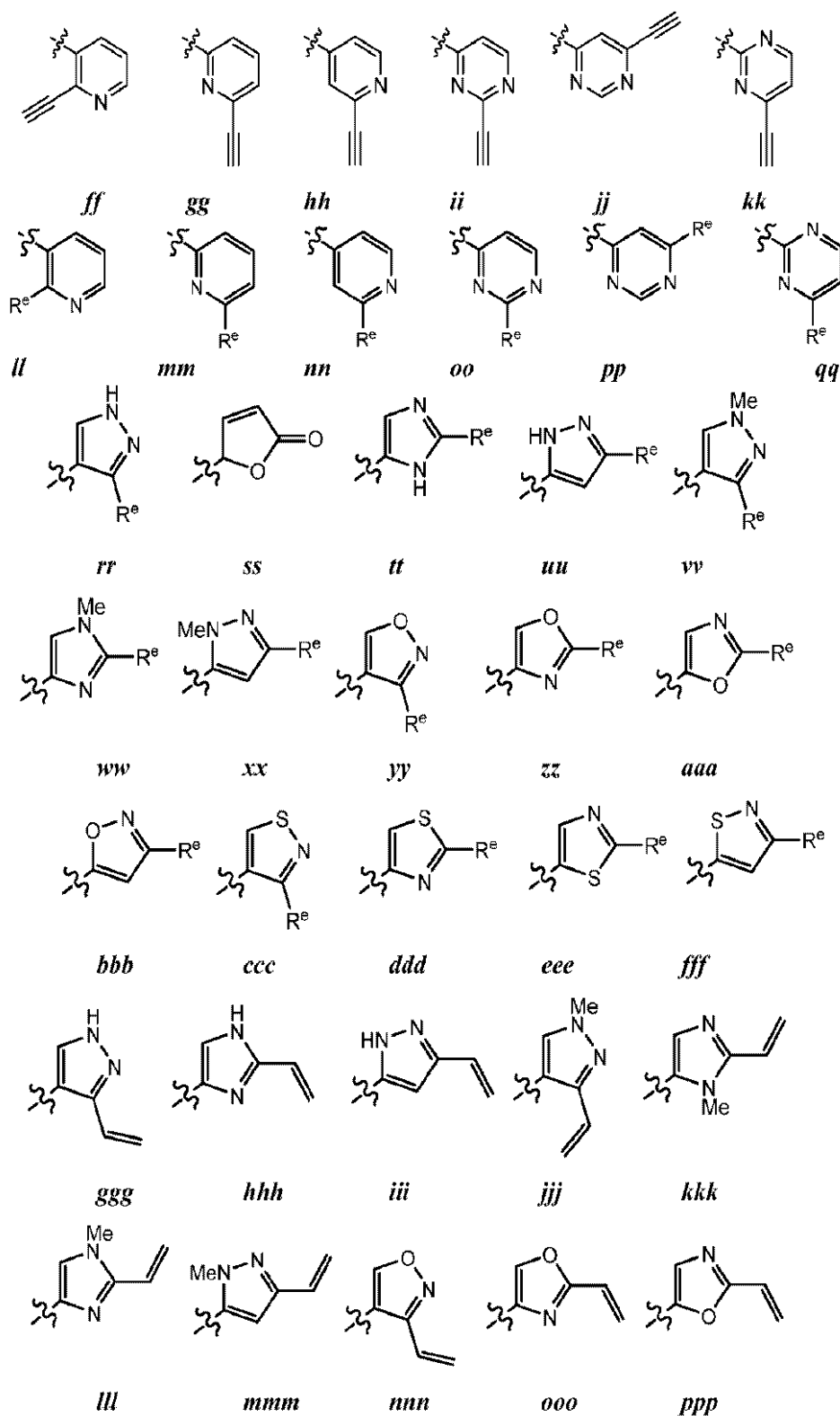


10

20

30

【化 7 1 9】



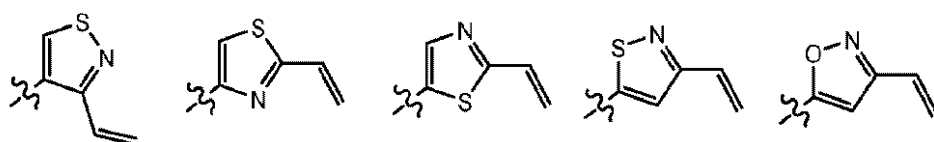
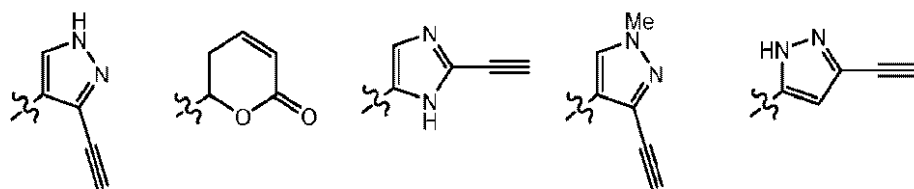
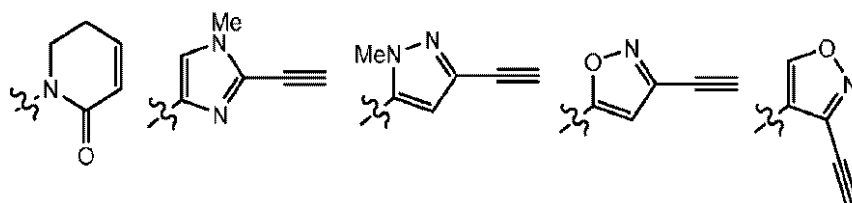
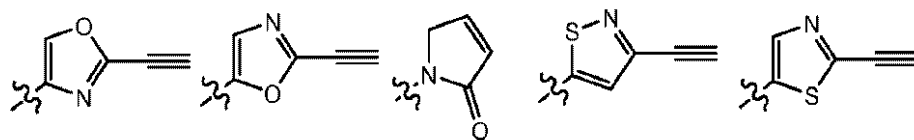
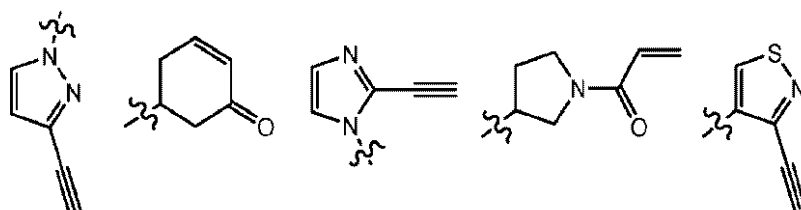
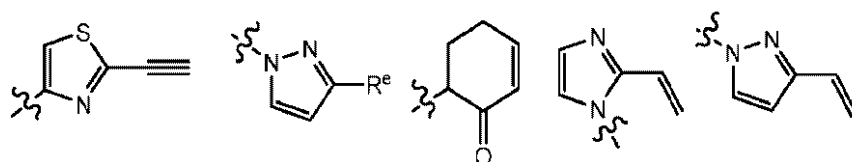
10

20

30

40

【化 7 2 0】

*qqq**rrr**sss**ttt**uuu**vvv**qqq**www**xxx**yyy**zzz**aaaa**bbbb**cccc**dddd**eeee**ffff**gggg**hhhh**iiii**jiii**kkkk**llll**mmmm**nnnn**oooo**pppp**qqqq**rrrr**ssss*

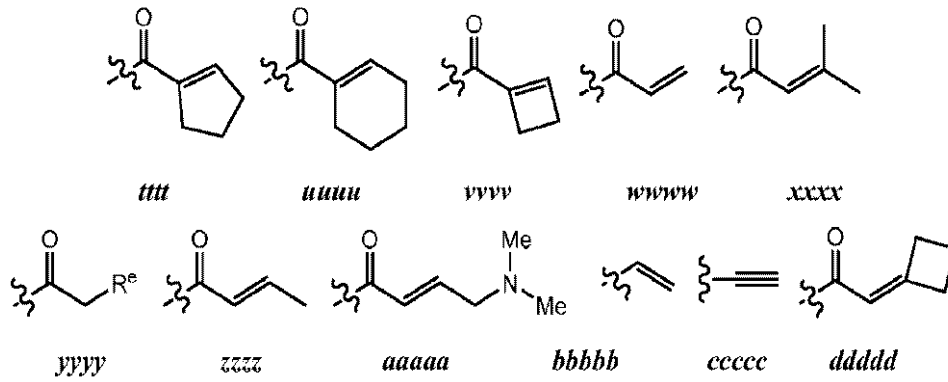
10

20

30

40

【化 7 2 1】



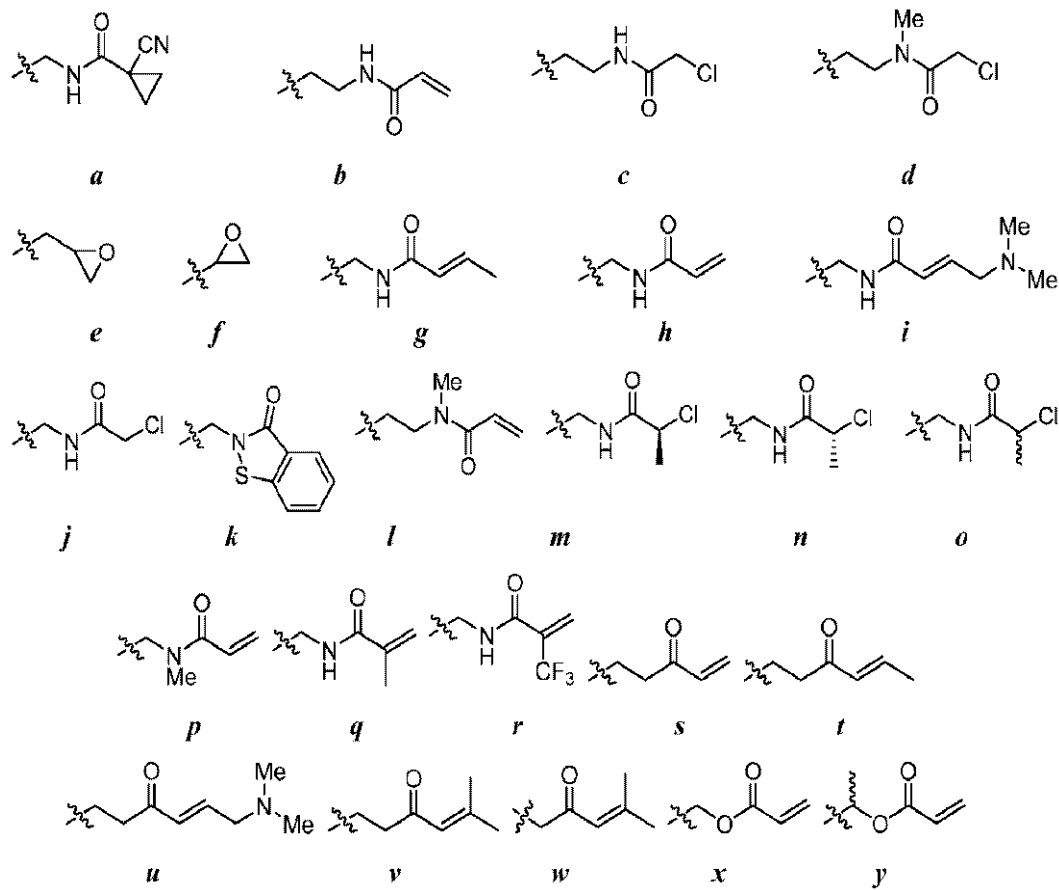
10

から選択され、式中の各 R^e はハロゲンから独立に選択される、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 6)

R^1 が、以下の

【化 7 2 2】

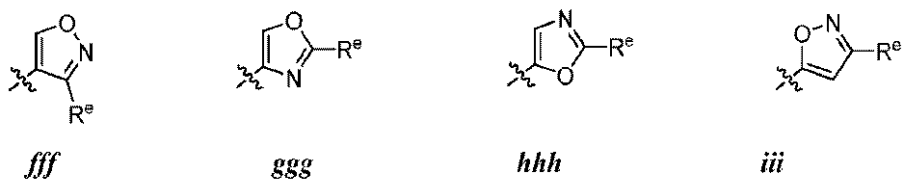
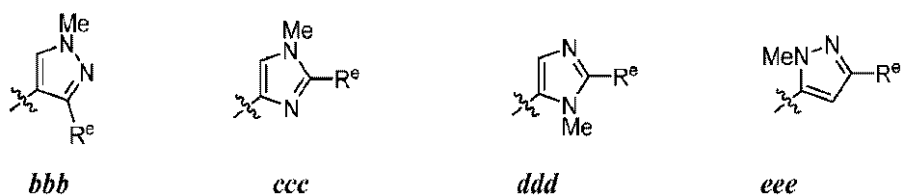
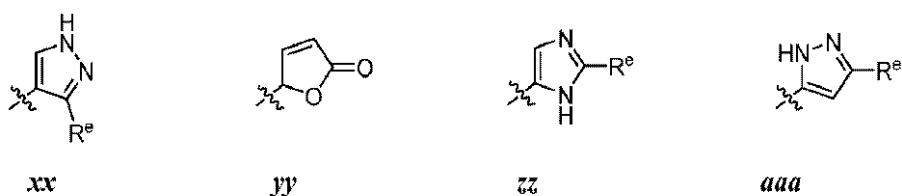
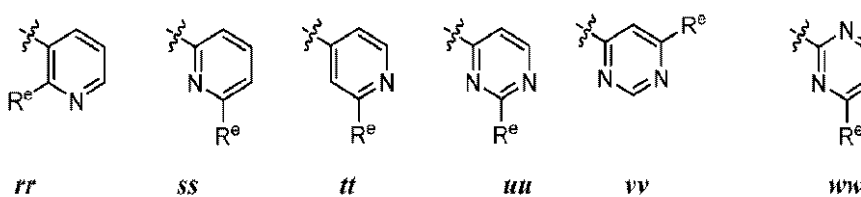
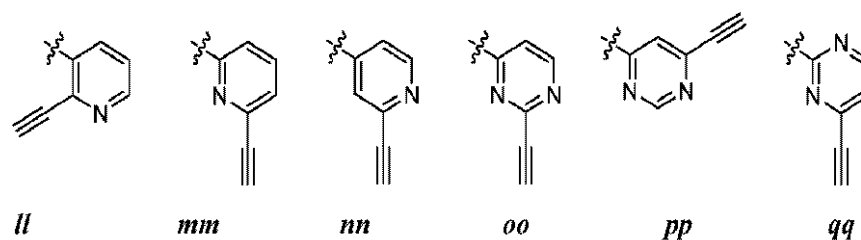
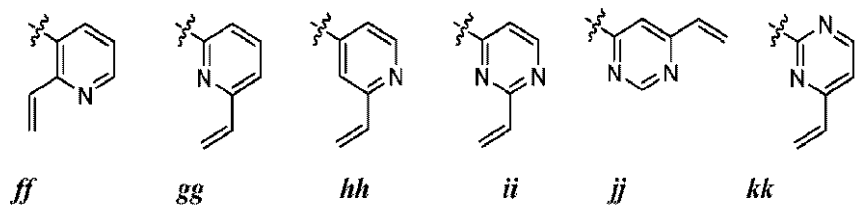
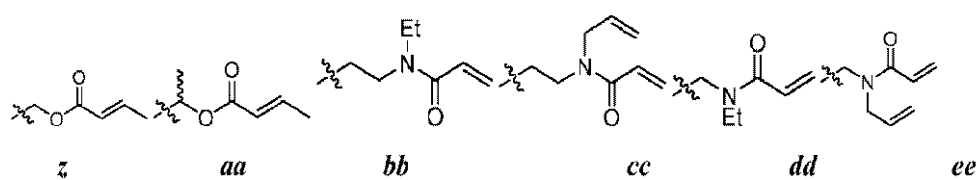


20

30

40

【化 7 2 3】



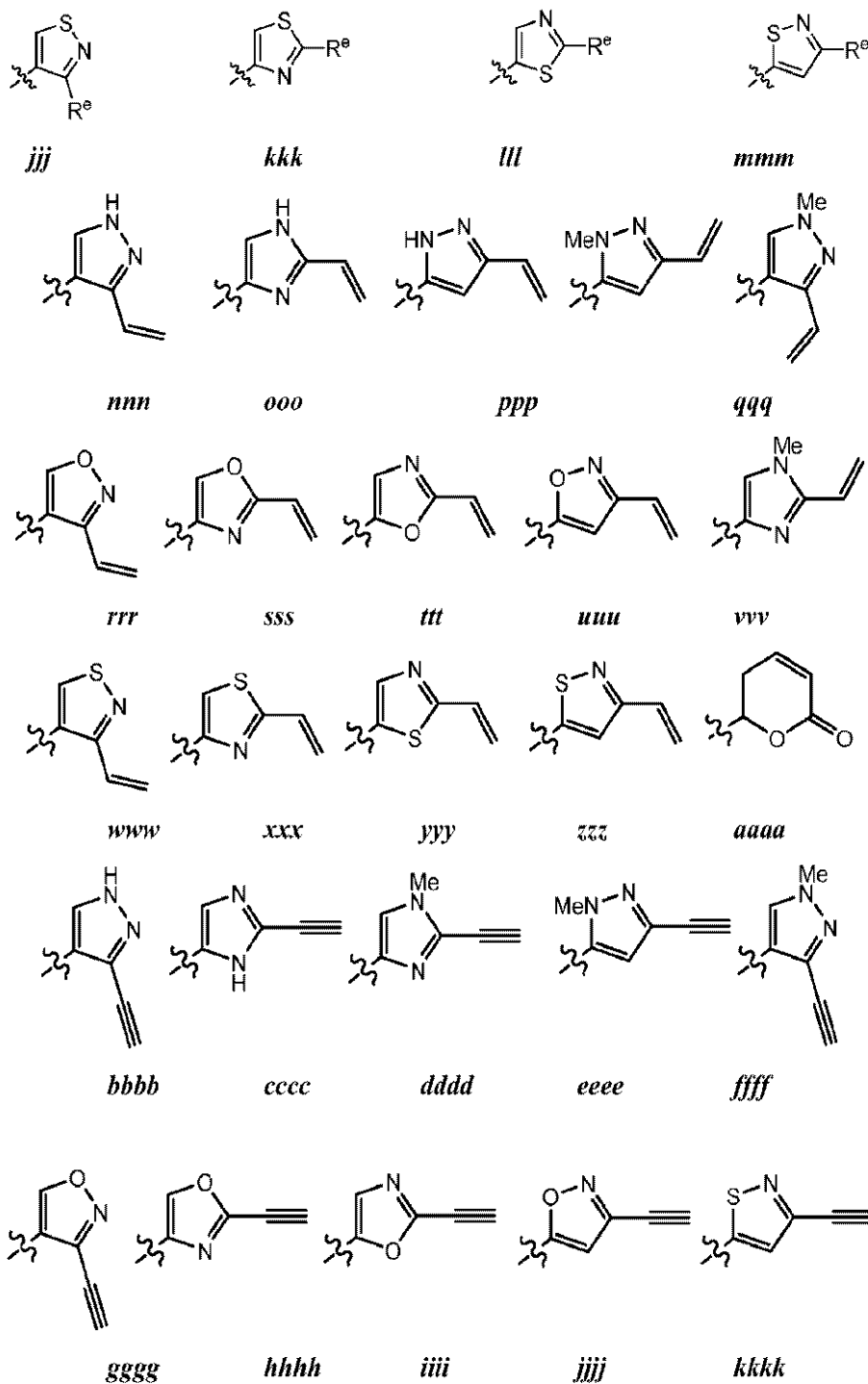
10

20

30

40

【化 7 2 4】



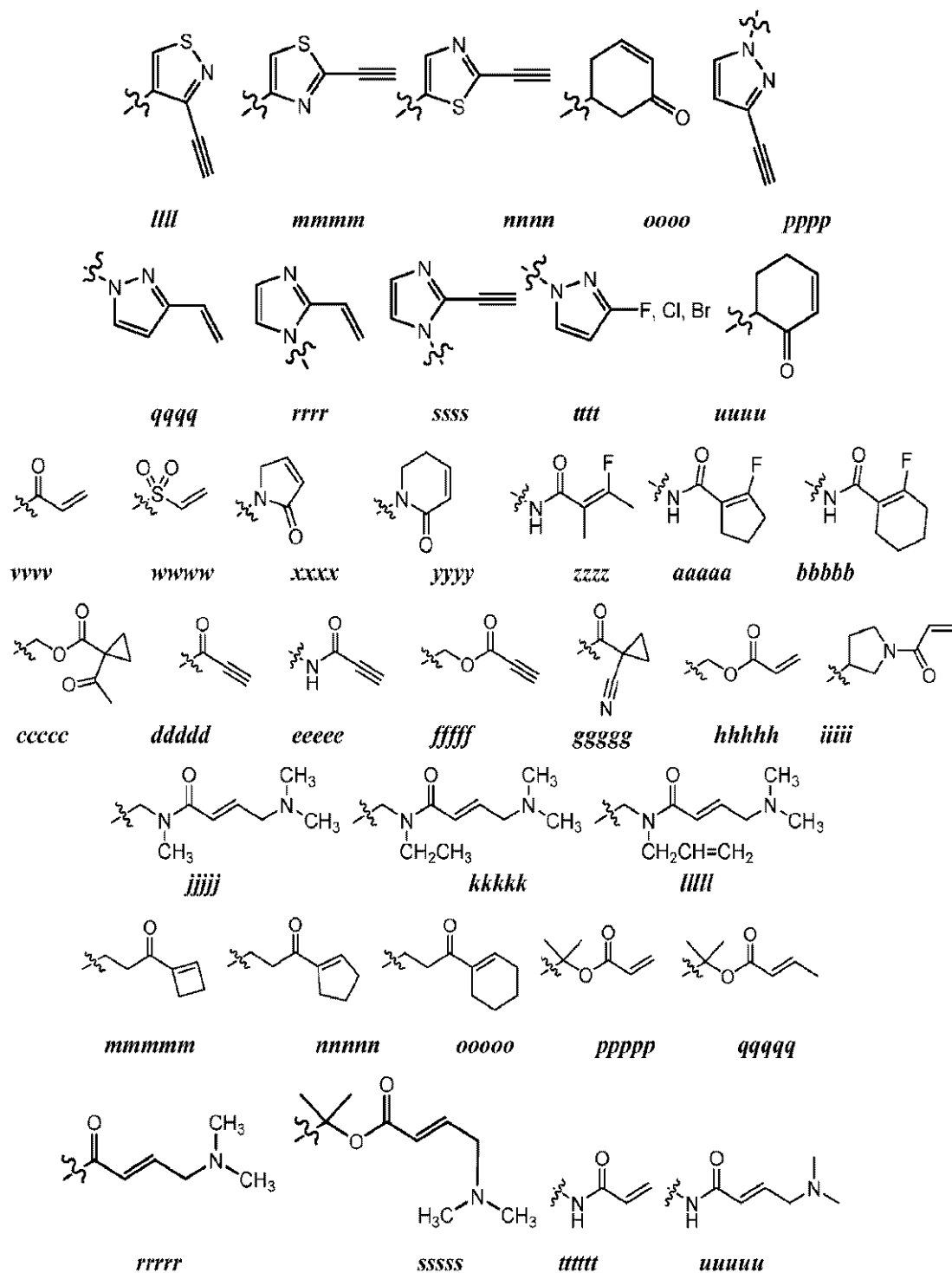
10

20

30

40

【化 7 2 5】



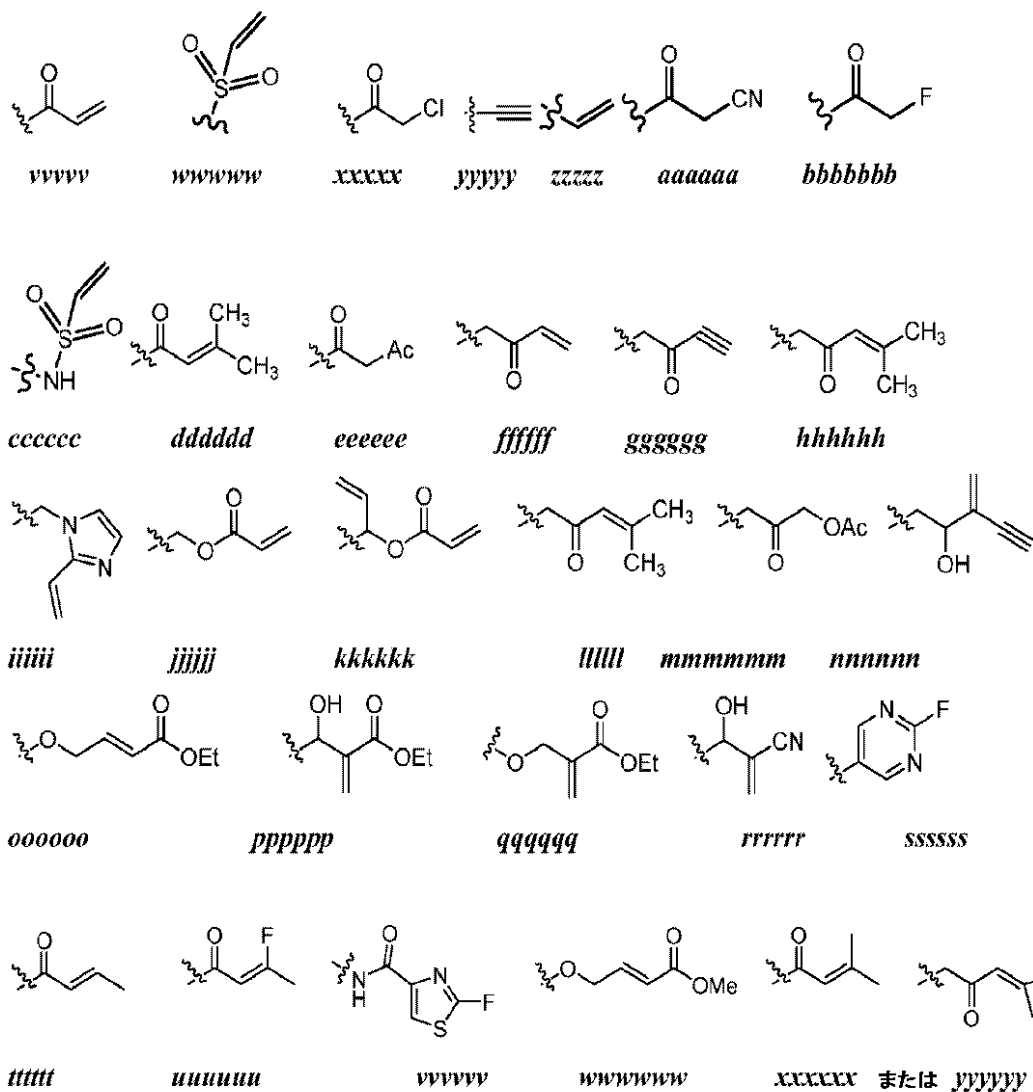
10

20

30

40

【化 7 2 6】



10

20

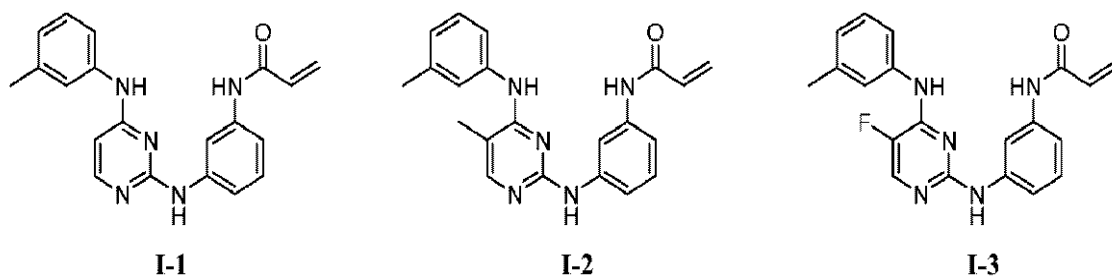
30

から選択され、式中の各 R^e は独立に適切な脱離基、NO₂、CN またはオキソである、
 項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 57)

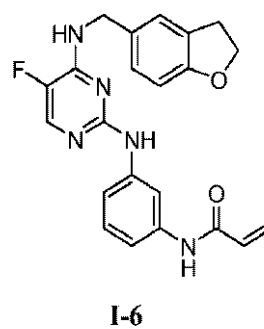
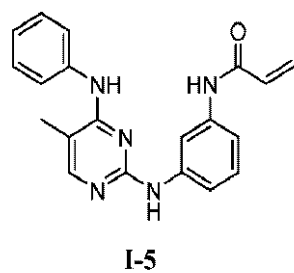
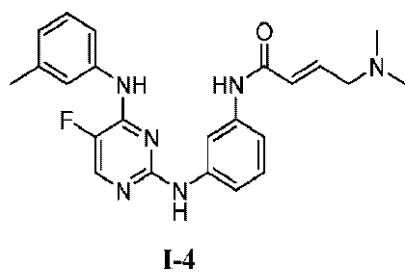
前記化合物が、

【化 7 2 7】

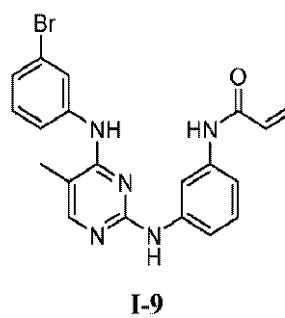
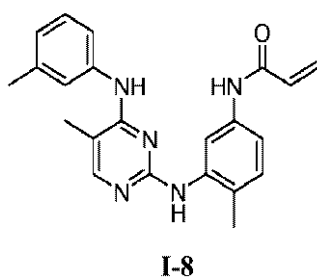
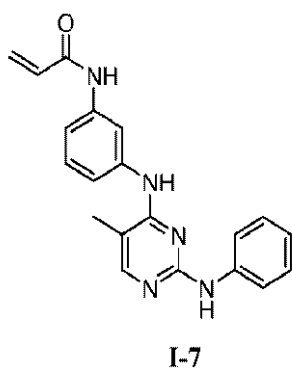


40

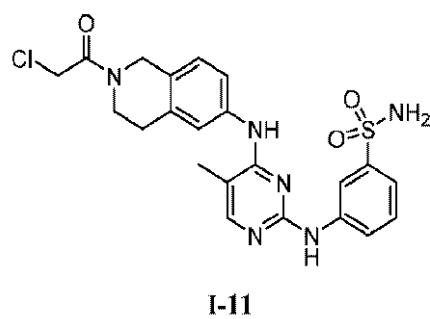
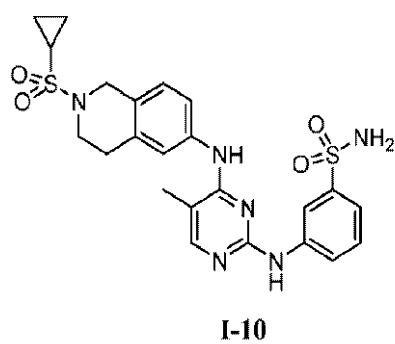
【化 7 2 8】



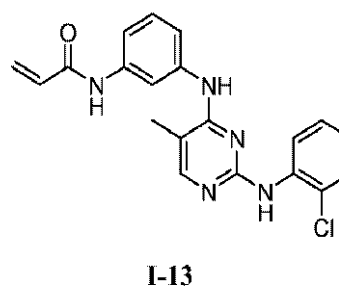
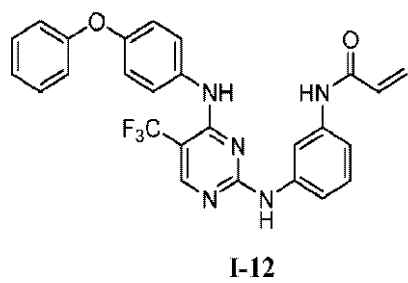
10



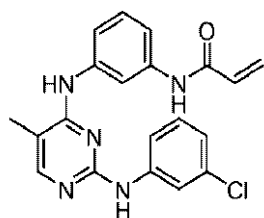
20



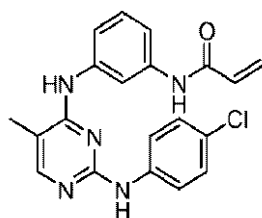
30



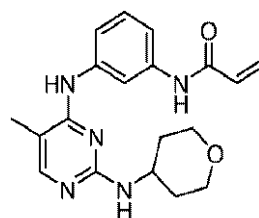
【化 7 2 9】



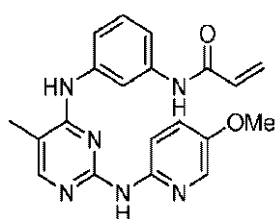
I-14



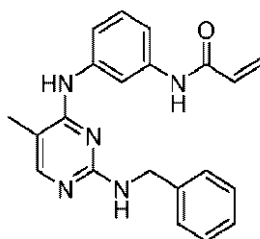
I-15



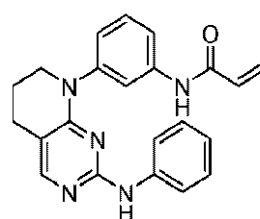
I-16



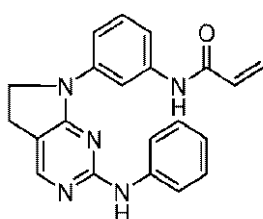
I-17



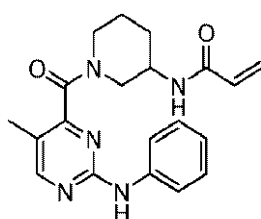
I-18



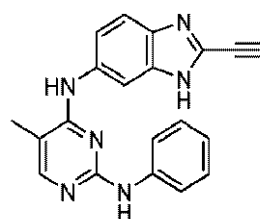
I-19



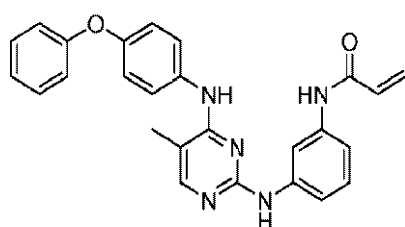
I-20



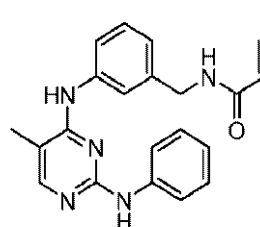
I-21



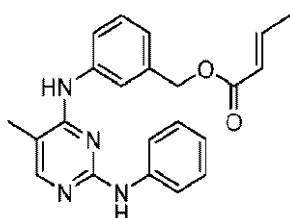
I-22



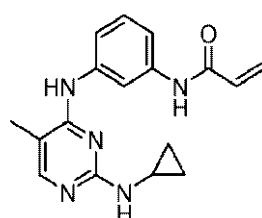
I-23



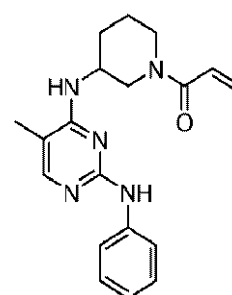
I-24



I-25



I-26



I-27

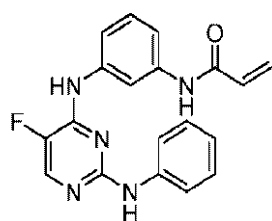
10

20

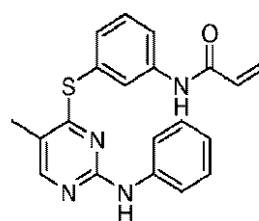
30

40

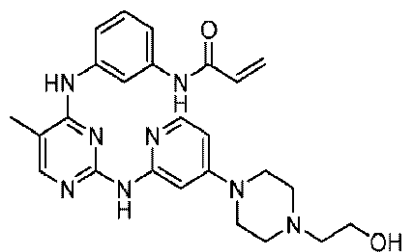
【化 7 3 0】



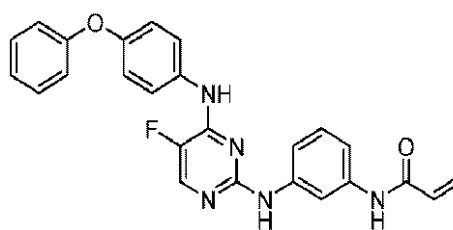
I-28



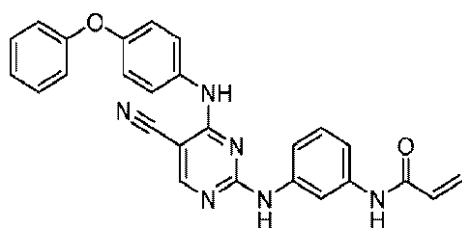
I-29



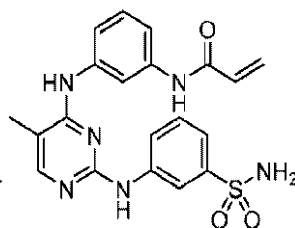
I-30



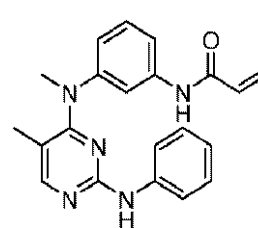
I-31



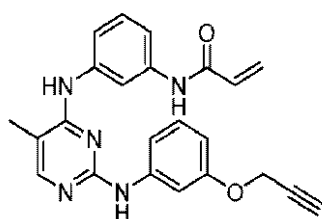
I-32



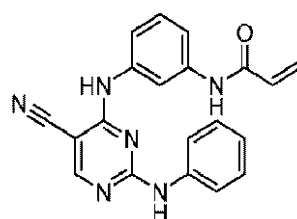
I-33



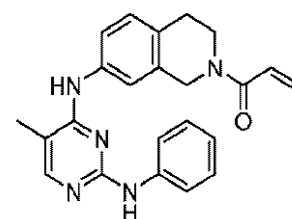
I-34



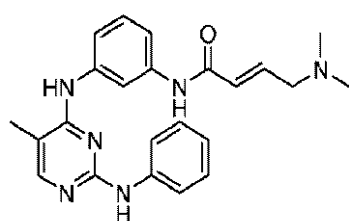
I-35



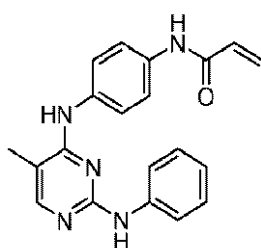
I-36



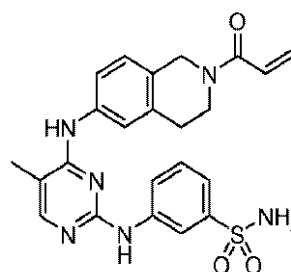
I-37



I-38



I-39



I-40

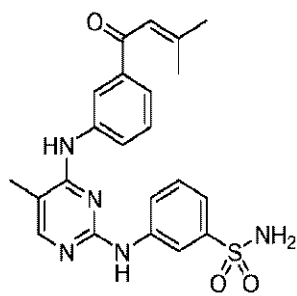
10

20

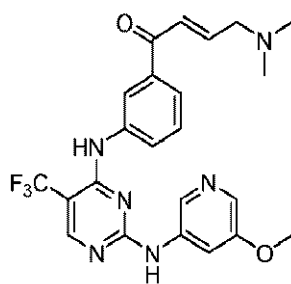
30

40

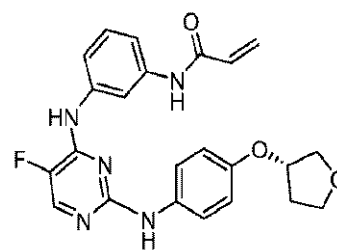
【化 7 3 1】



I-41

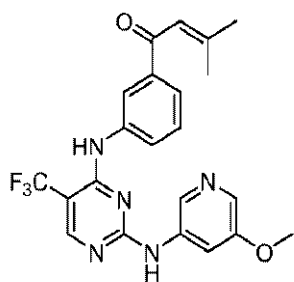


I-42

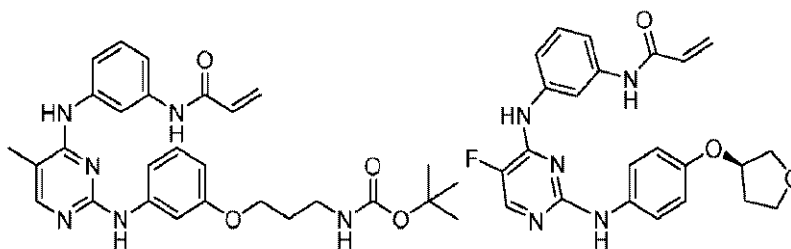


I-43

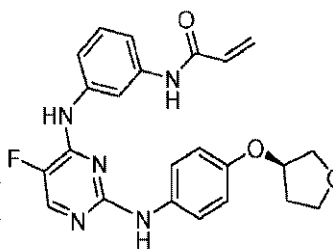
10



I-44

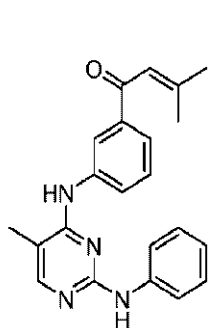


I-45

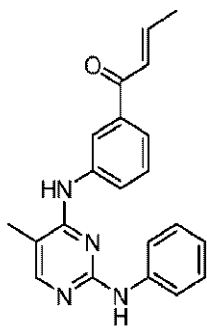


I-46

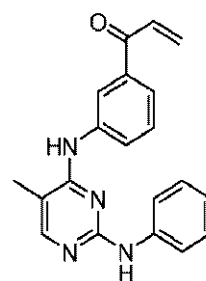
20



I-47

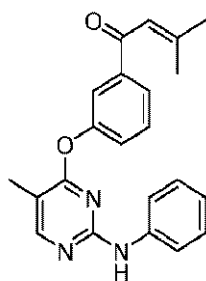


I-48

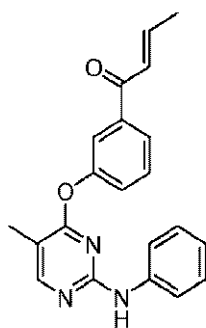


I-49

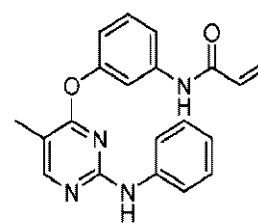
30



I-50



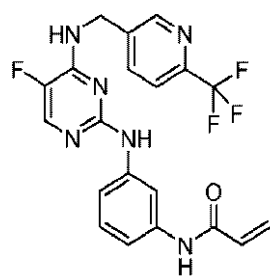
I-51



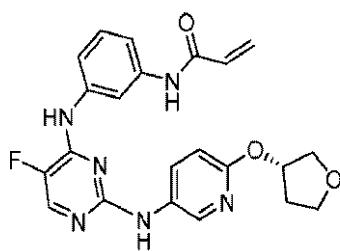
I-52

40

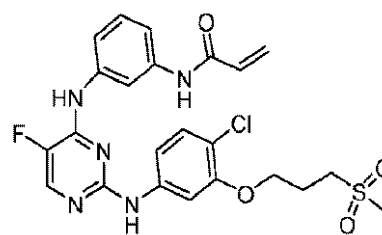
【化 7 3 2】



I-53

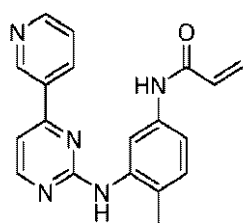


I-54

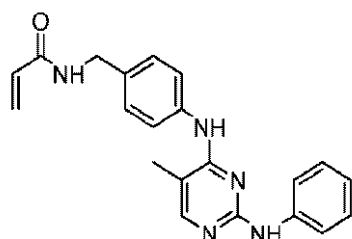


I-55

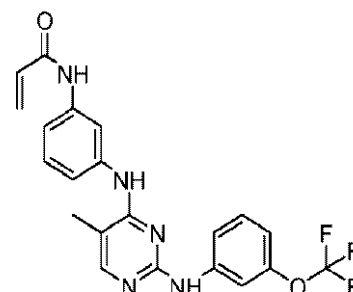
10



I-56

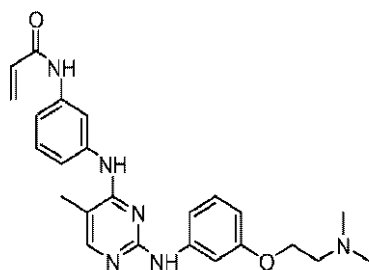


I-57

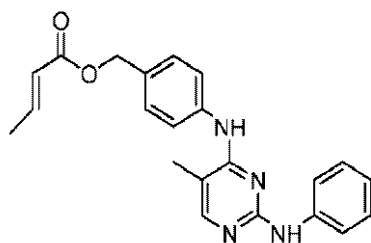


I-58

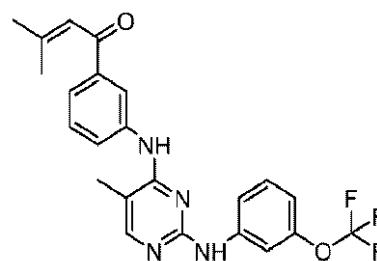
20



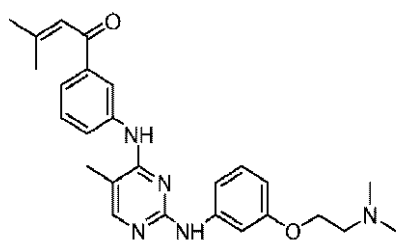
I-59



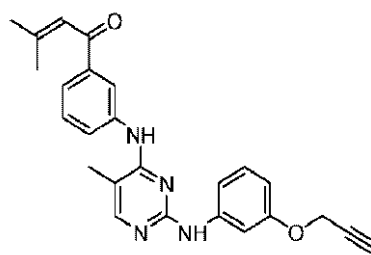
I-60



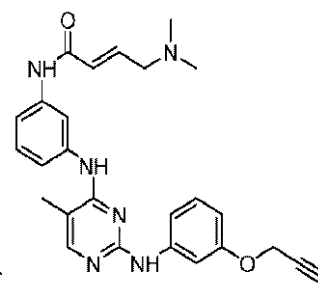
I-61



I-62



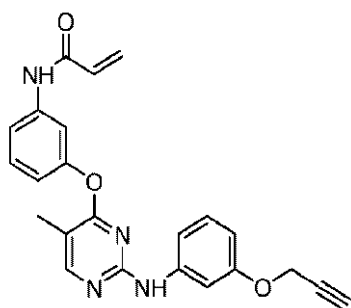
I-63



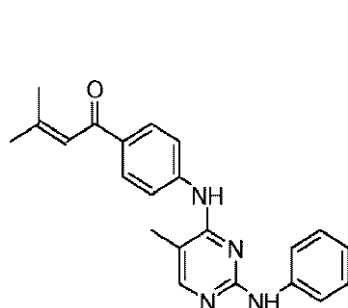
I-64

30

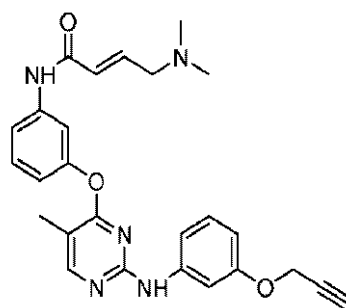
【化 7 3 3】



I-65

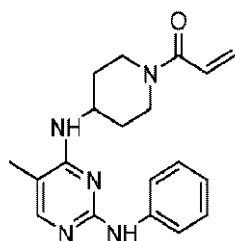


I-66

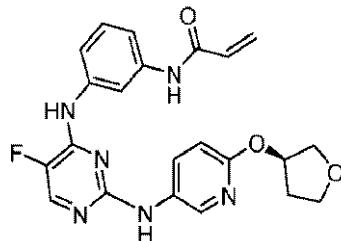


I-67

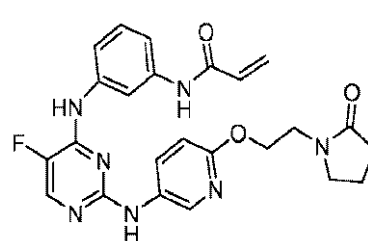
10



I-68

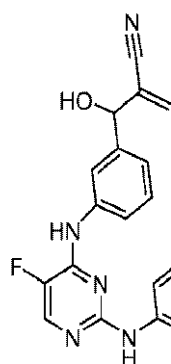


I-69

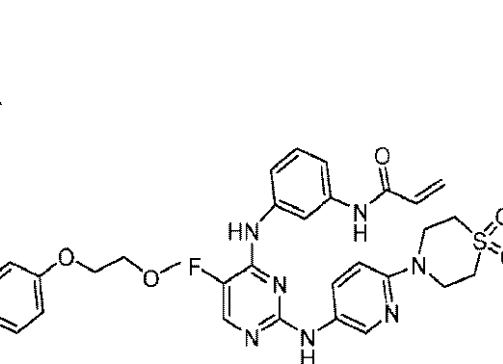


I-70

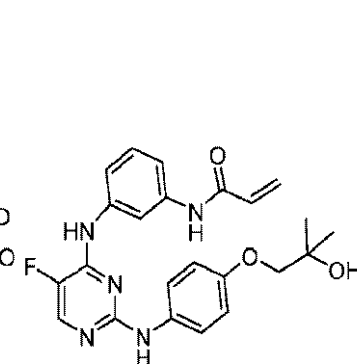
20



I-71

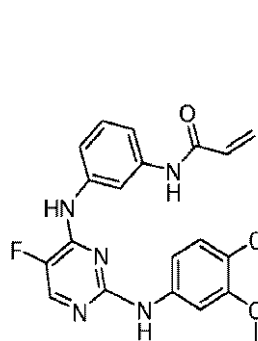


I-72

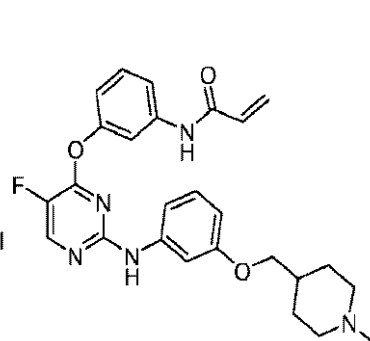


I-73

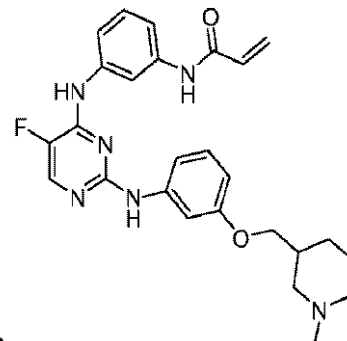
30



I-74



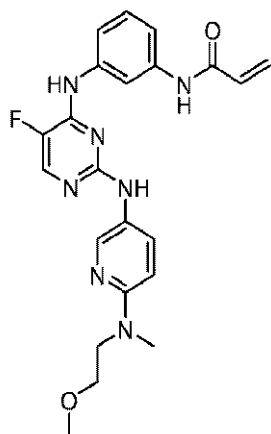
I-75



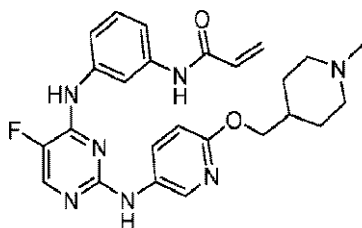
I-76

40

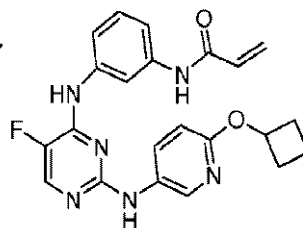
【化 7 3 4】



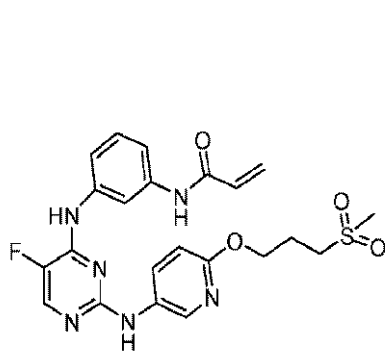
I-77



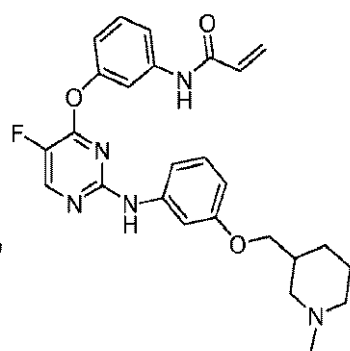
I-78



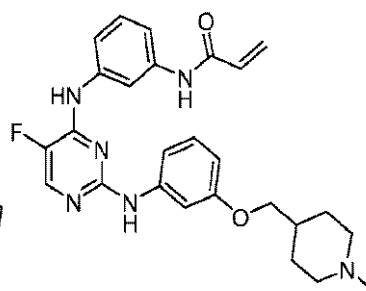
I-79



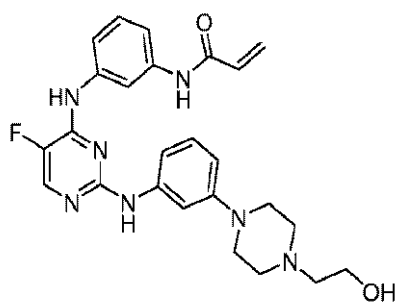
I-80



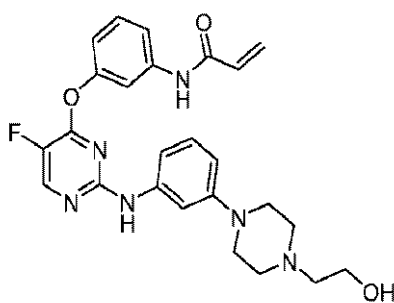
I-81



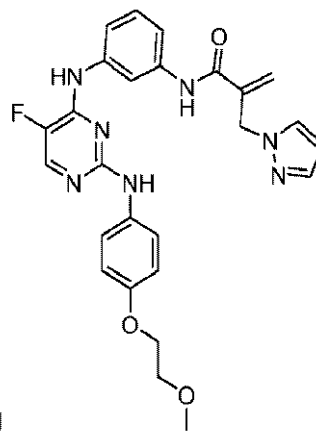
I-82



I-83



I-84



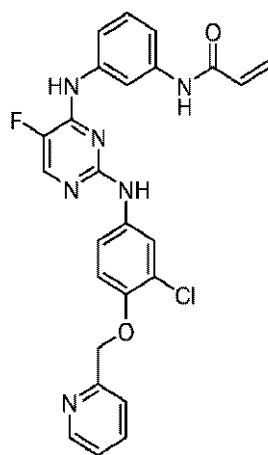
I-85

10

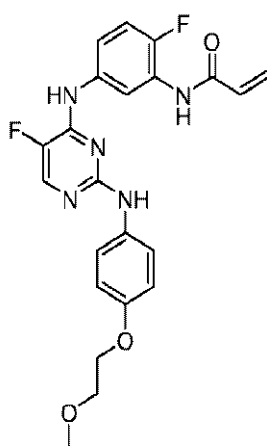
20

30

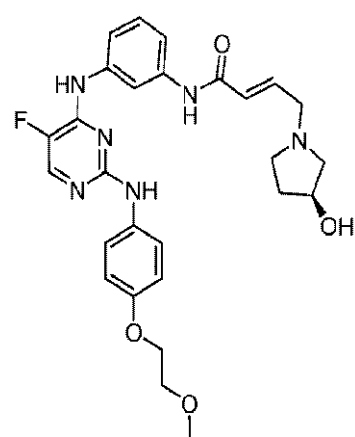
【化 7 3 5】



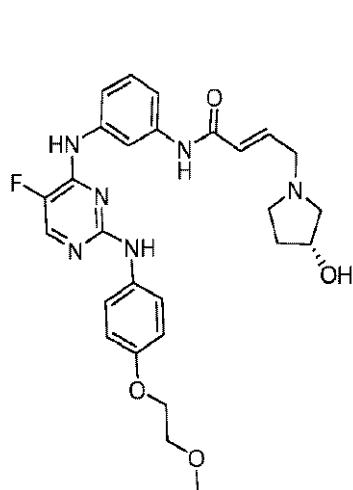
I-86



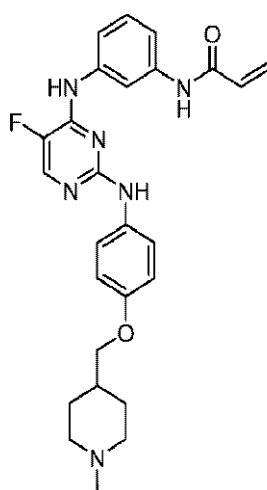
I-87



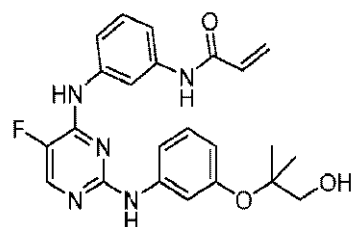
I-88



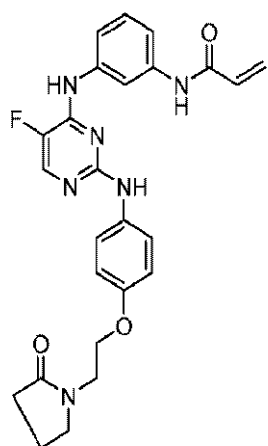
I-89



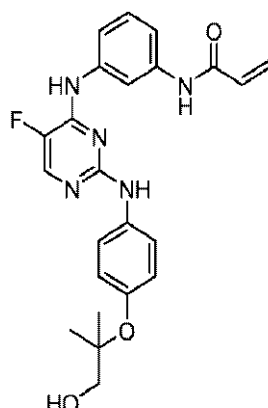
I-90



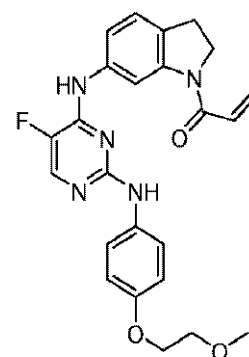
I-91



I-92



I-93



I-94

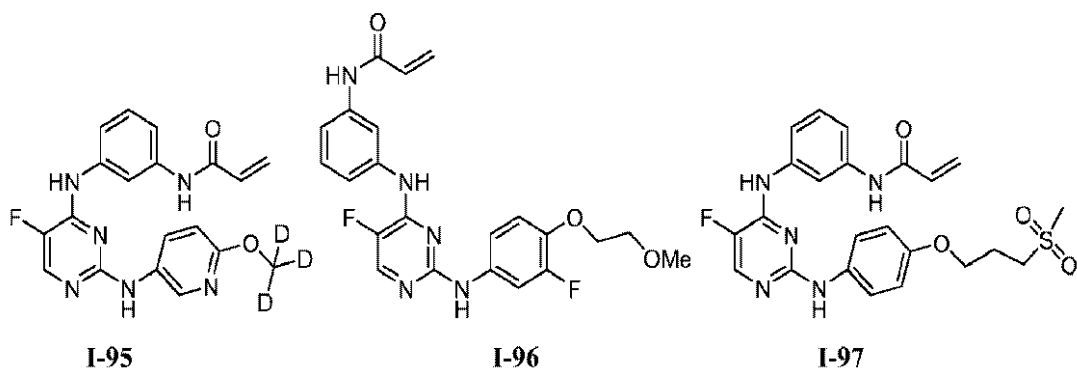
10

20

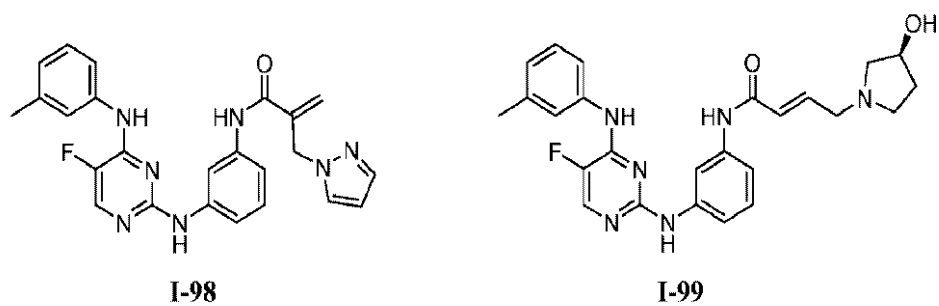
30

40

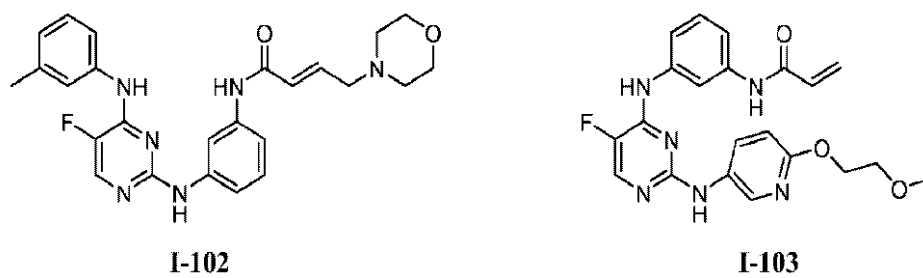
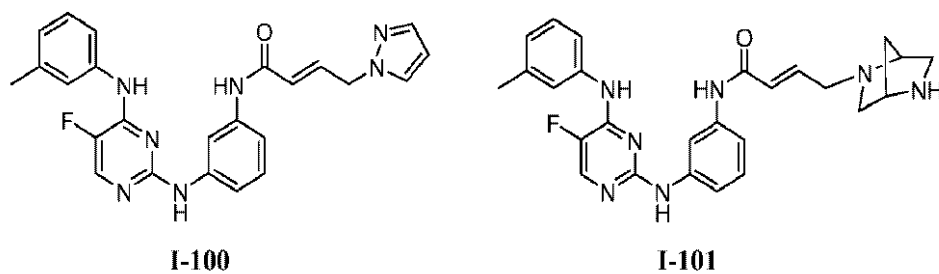
【化 7 3 6】



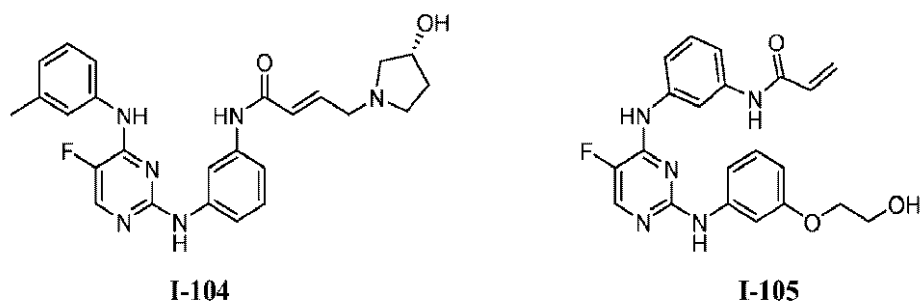
10



20

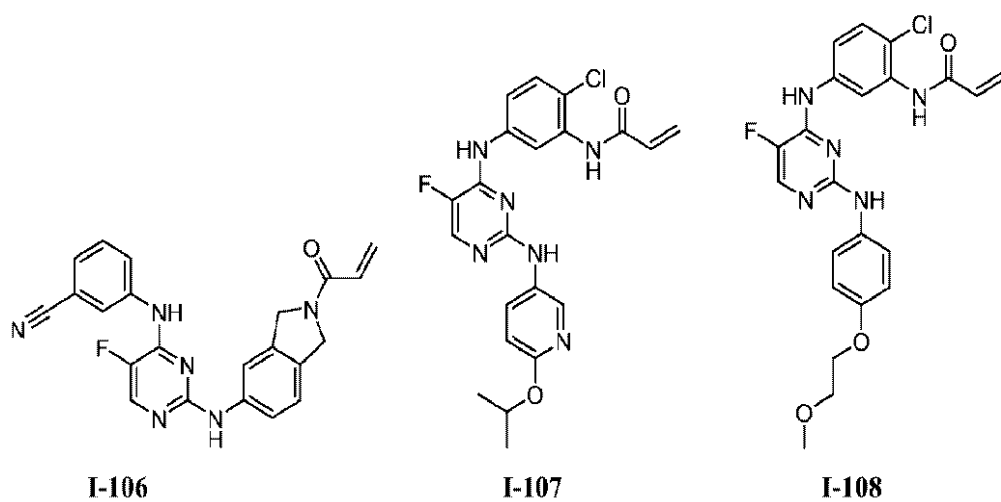


30

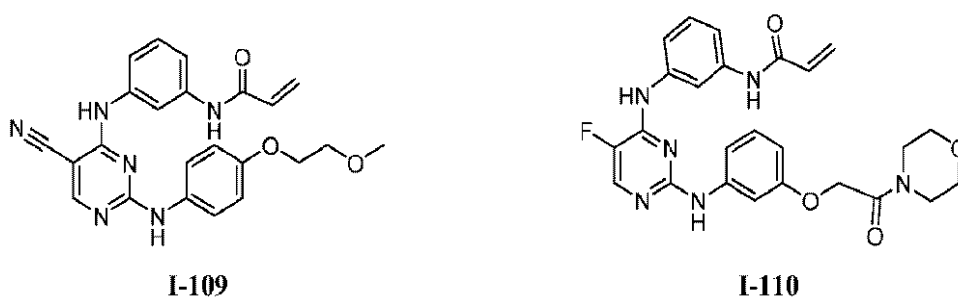


40

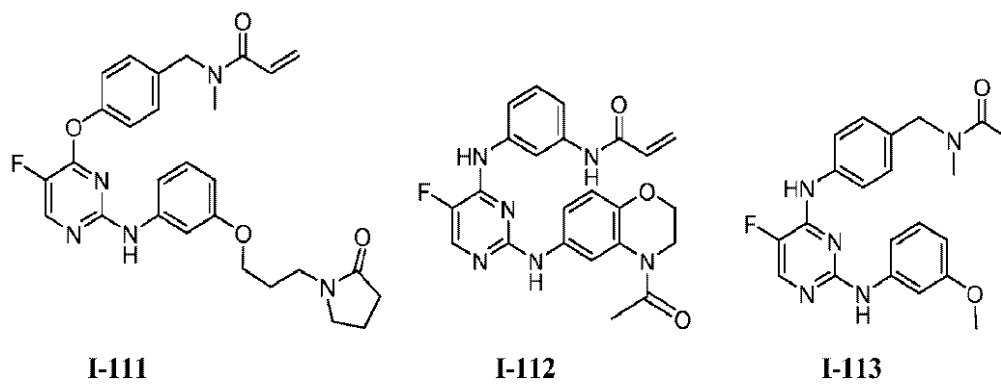
【化 7 3 7】



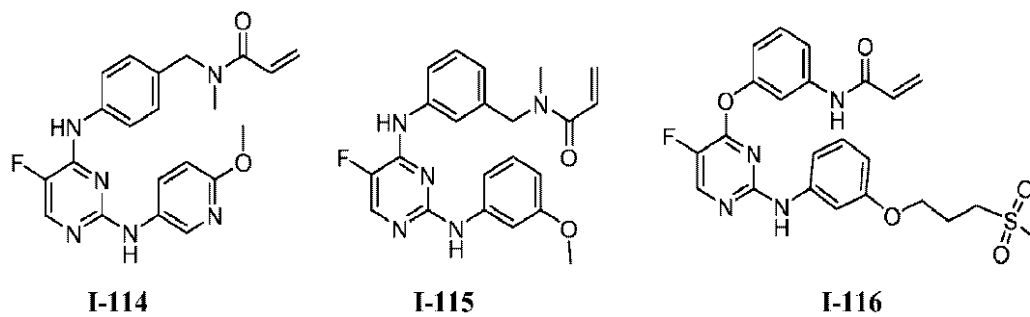
10



20

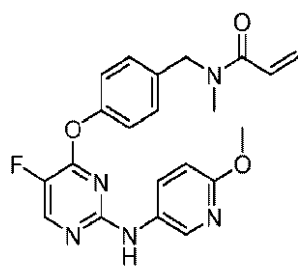


30

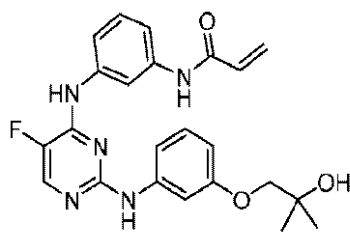


40

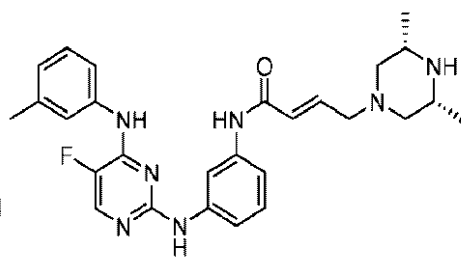
【化 7 3 8】



I-117

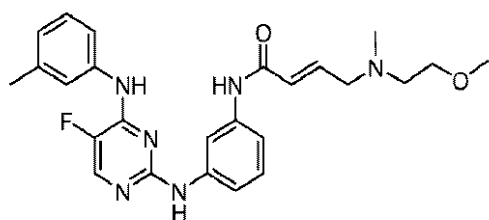


I-118

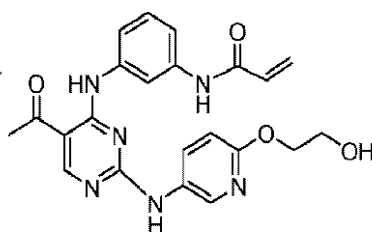


I-119

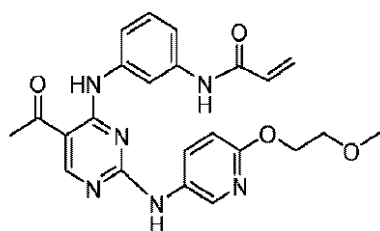
10



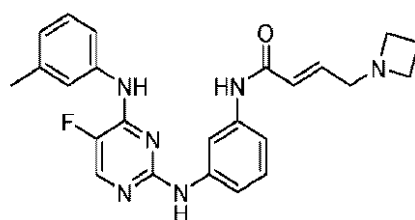
I-120



I-121

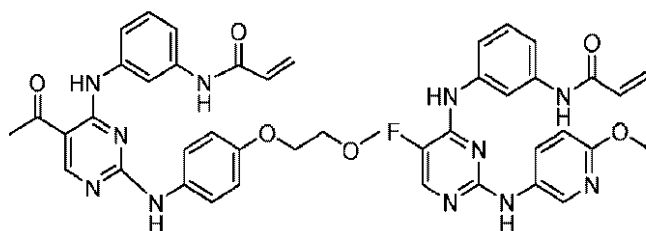


I-122

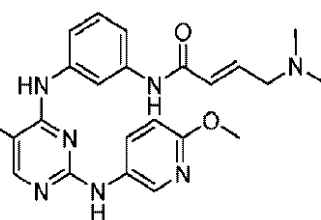


I-123

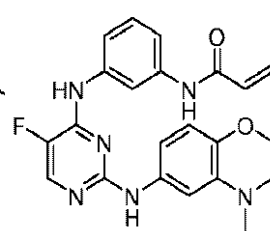
20



I-124



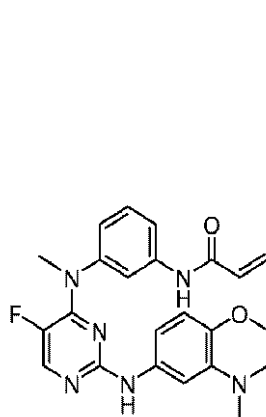
I-125



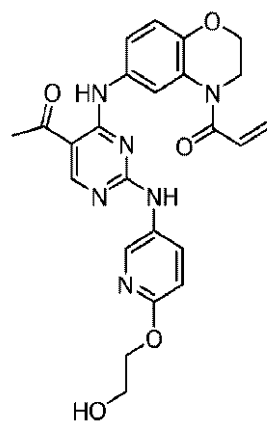
I-126

30

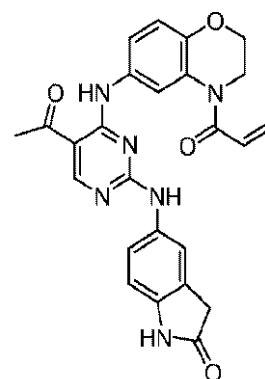
【化 7 3 9】



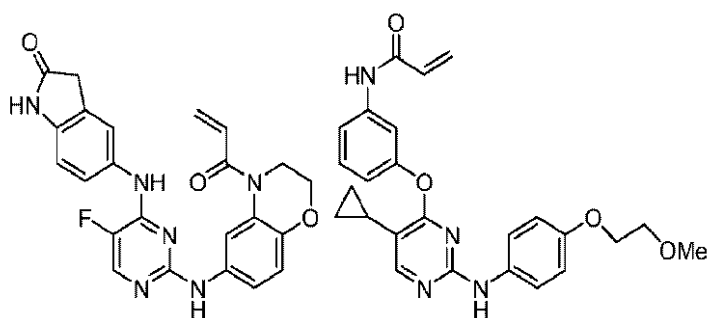
I-127



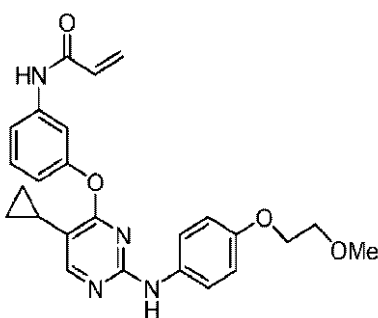
I-128



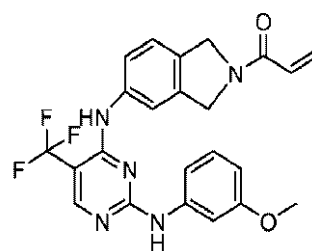
I-129



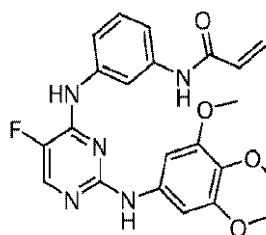
I-130



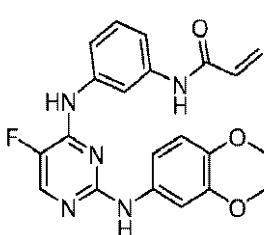
I-131



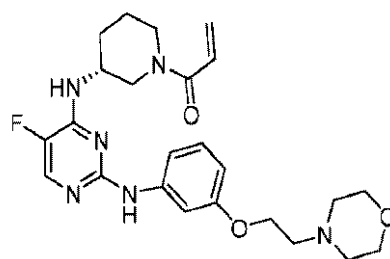
I-132



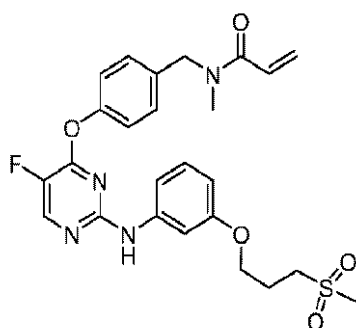
I-133



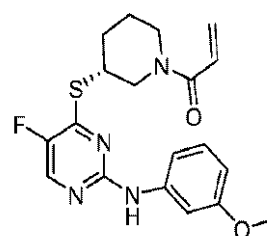
I-134



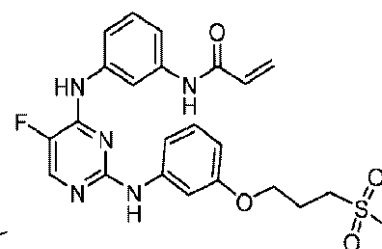
I-135



I-136



I-137



I-138

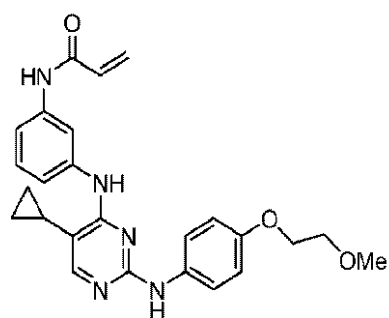
10

20

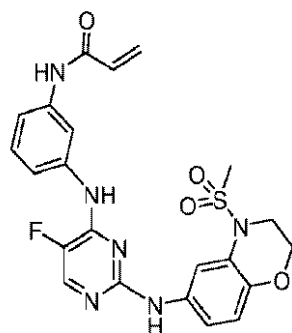
30

40

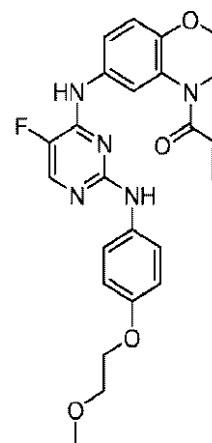
【化 7 4 0】



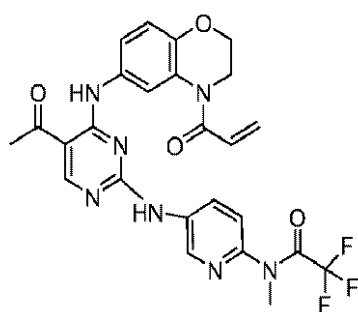
I-139



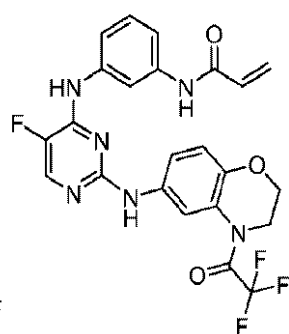
I-140



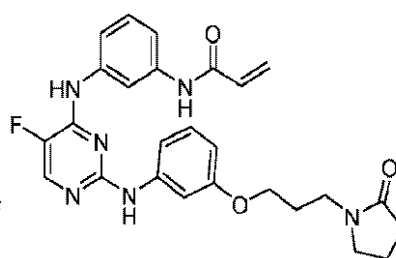
I-141



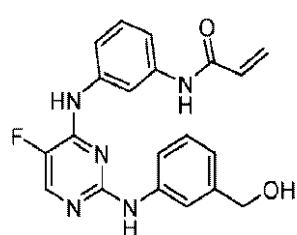
I-142



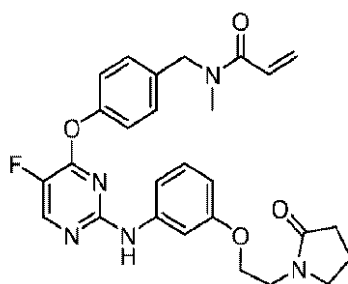
I-143



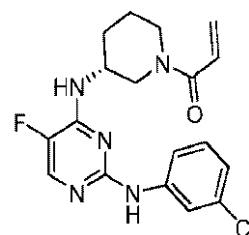
I-144



I-145



I-146



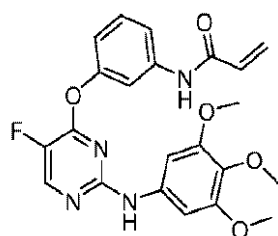
I-147

10

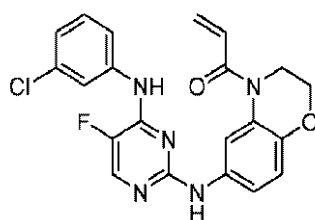
20

30

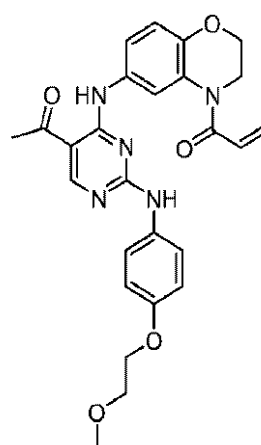
【化 7 4 1】



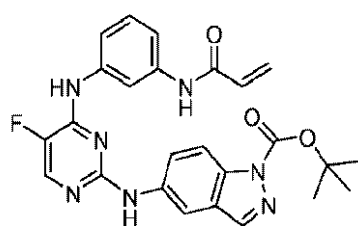
I-148



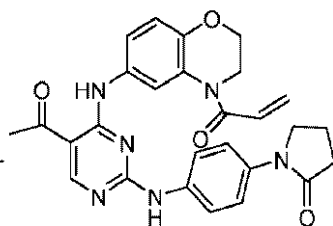
I-149



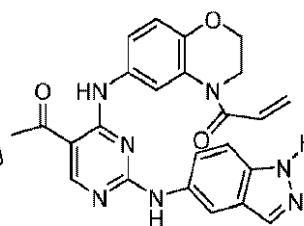
I-150



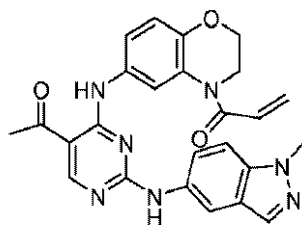
I-151



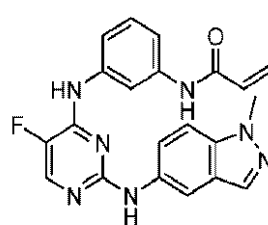
I-152



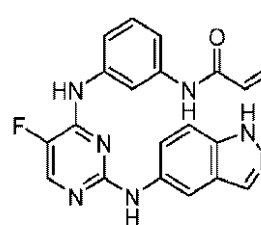
I-153



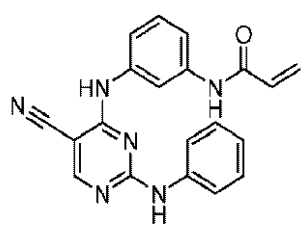
I-154



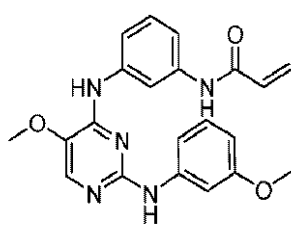
I-155



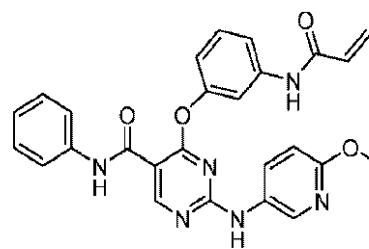
I-156



I-157



I-158



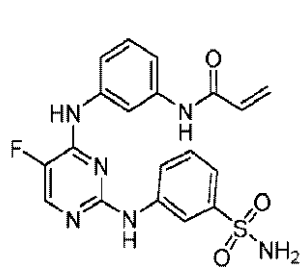
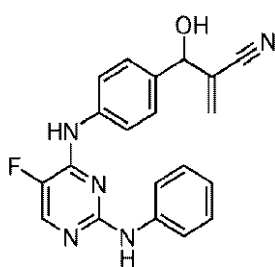
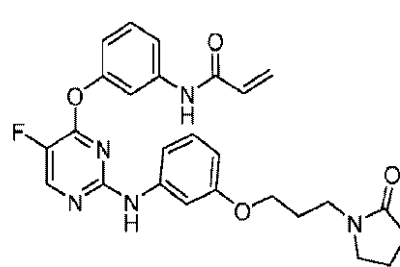
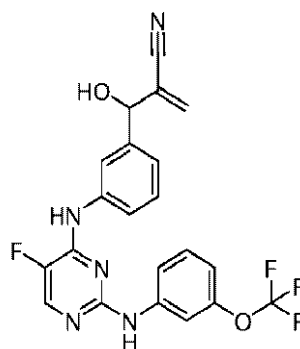
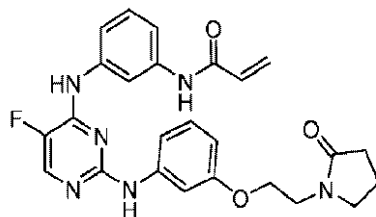
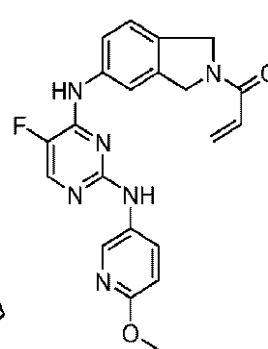
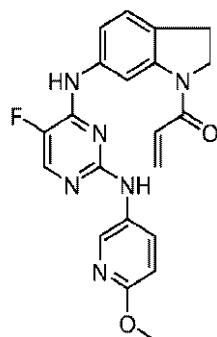
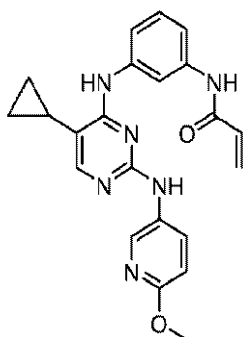
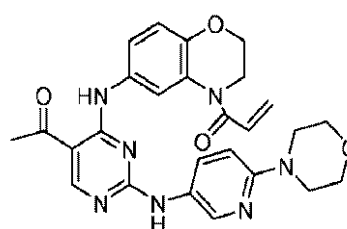
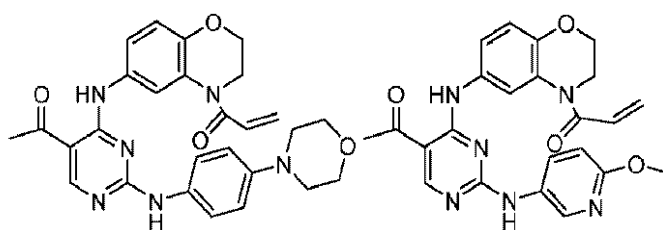
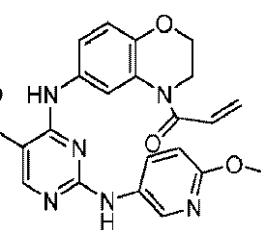
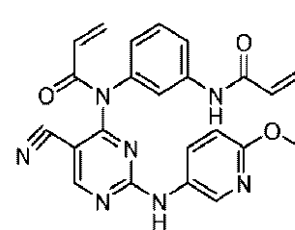
I-159

10

20

30

【化 7 4 2】

**I-160****I-161****I-162****I-163****I-164****I-165****I-166****I-167****I-168****I-169****I-170****I-171**

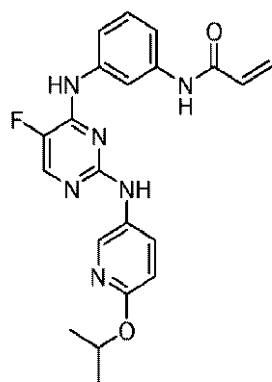
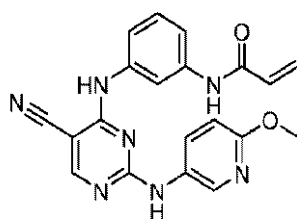
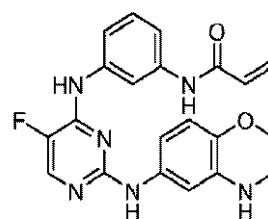
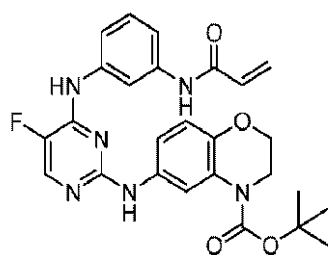
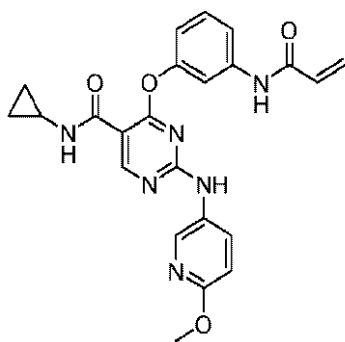
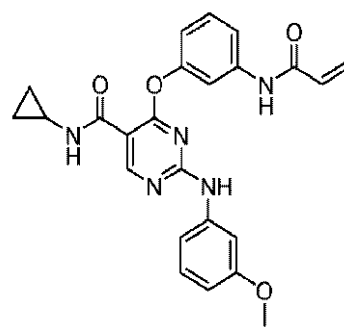
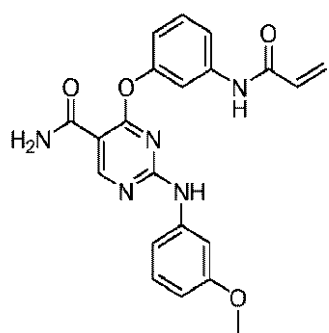
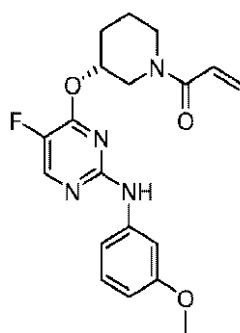
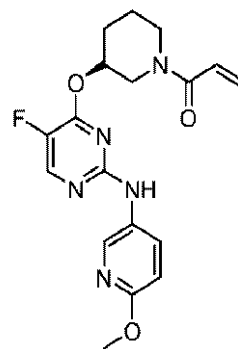
10

20

30

40

【化 7 4 3】

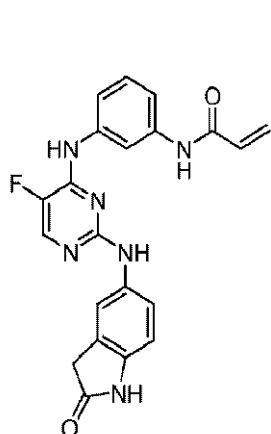
**I-172****I-173****I-174****I-175****I-176****I-177****I-178****I-179****I-180**

10

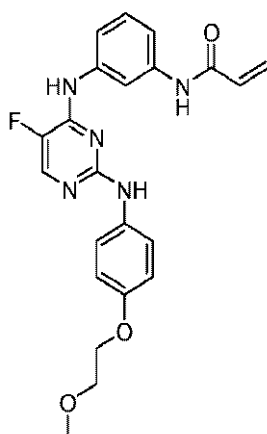
20

30

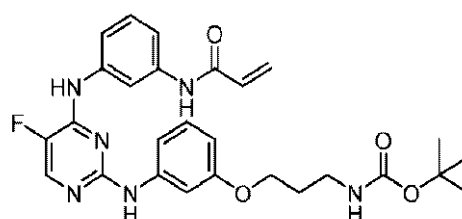
【化 7 4 4】



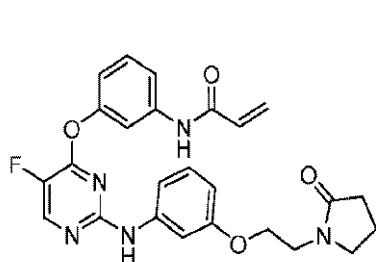
I-181



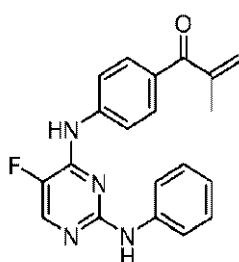
I-182



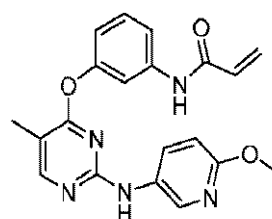
I-183



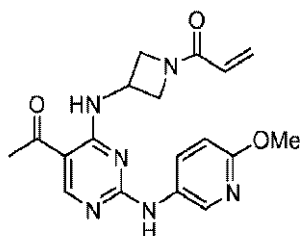
I-184



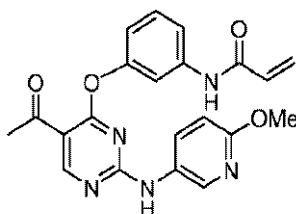
I-185



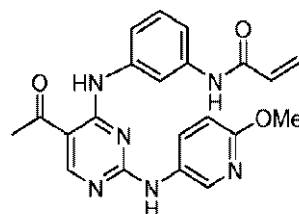
I-186



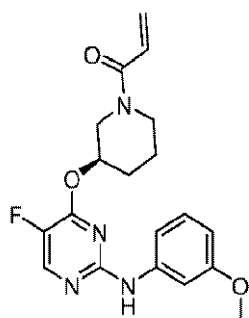
I-187



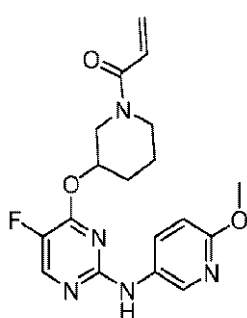
I-188



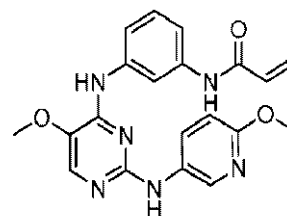
I-189



I-190



I-191



I-192

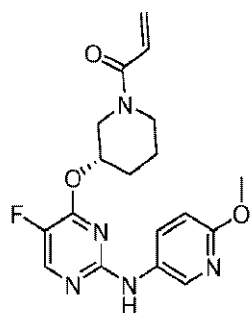
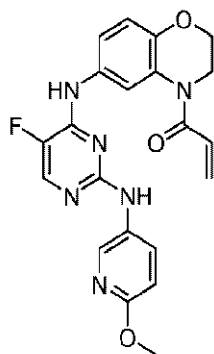
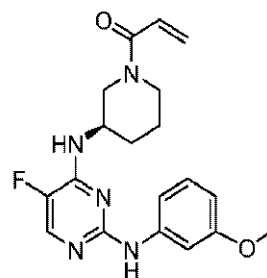
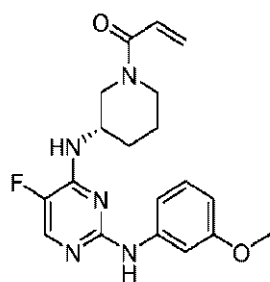
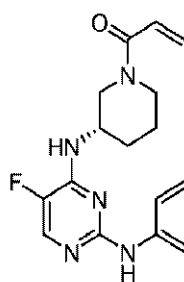
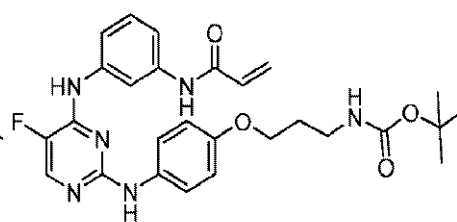
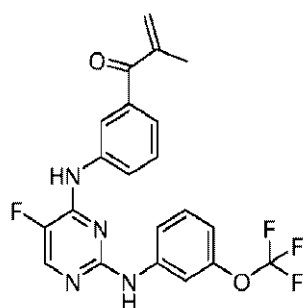
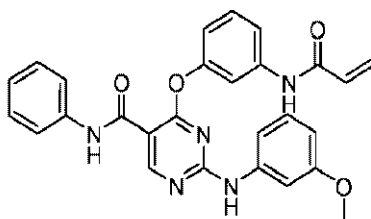
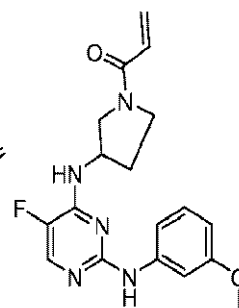
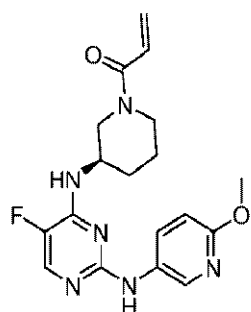
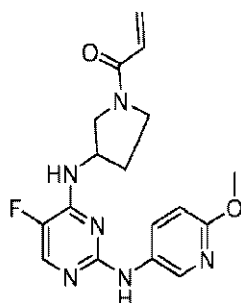
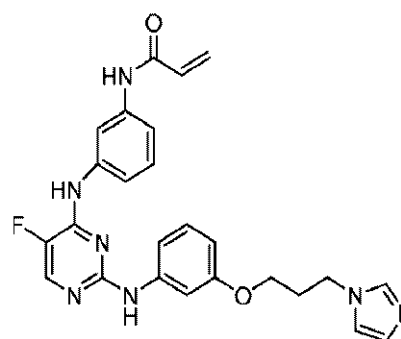
10

20

30

40

【化 7 4 5】

**I-193****I-194****I-195****I-196****I-197****I-198****I-199****I-200****I-201****I-202****I-203****I-204**

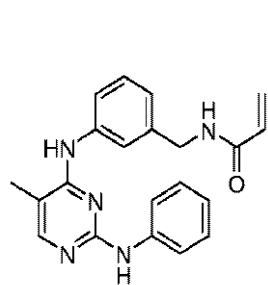
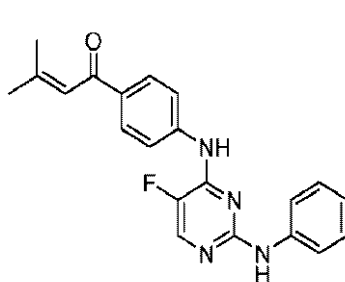
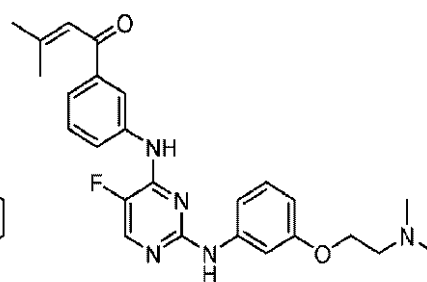
10

20

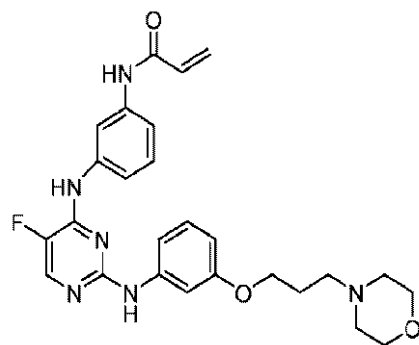
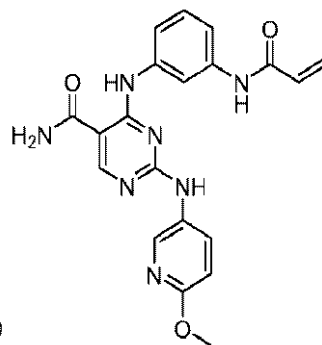
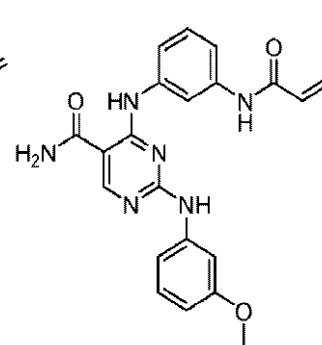
30

40

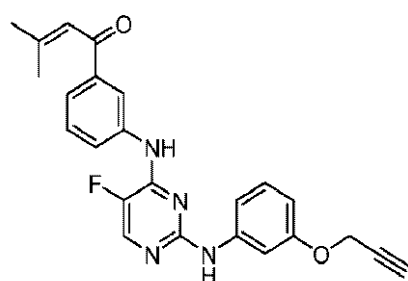
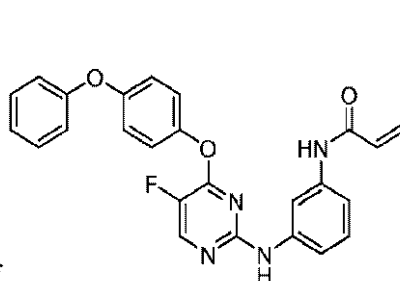
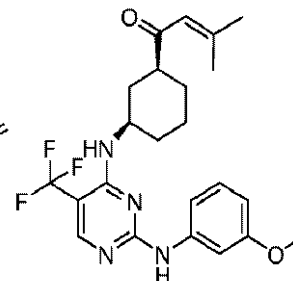
【化 7 4 6】

**I-205****I-206****I-207**

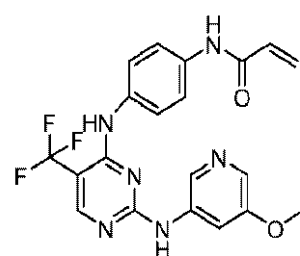
10

**I-208****I-209****I-210**

20

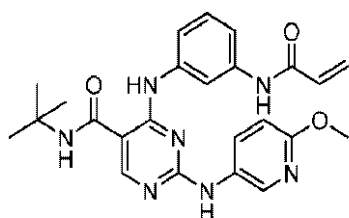
**I-211****I-212****I-213**

30

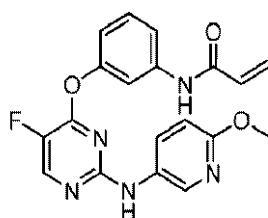
**I-214**

40

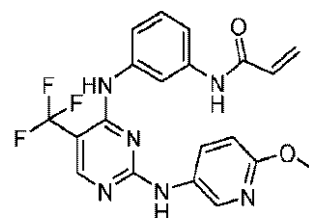
【化 7 4 7】



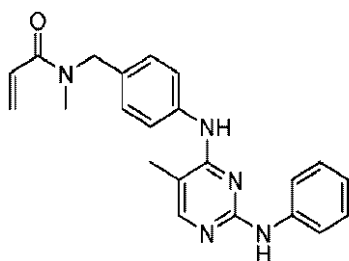
I-216



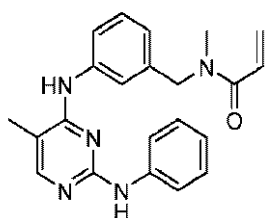
I-217



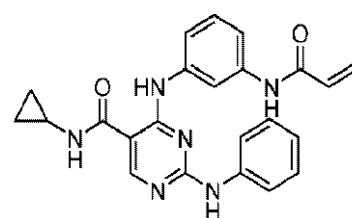
I-218



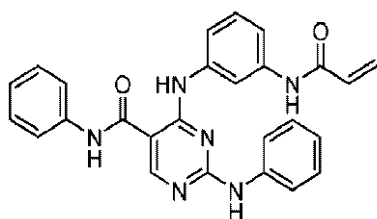
I-219



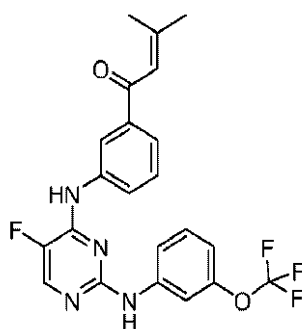
I-220



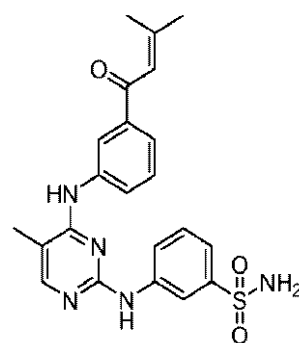
I-221



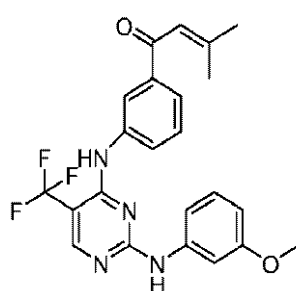
I-222



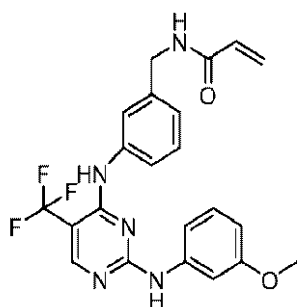
I-223



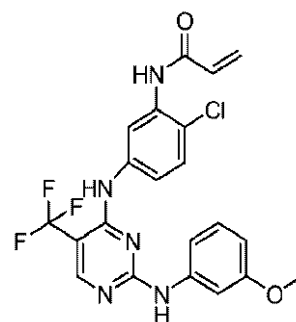
I-224



I-225



I-226



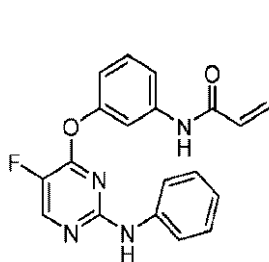
I-227

10

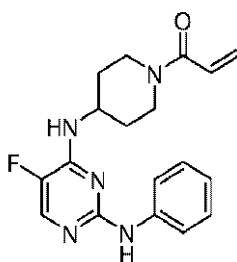
20

30

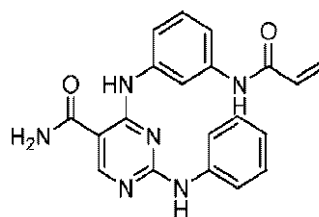
【化 7 4 8】



I-228

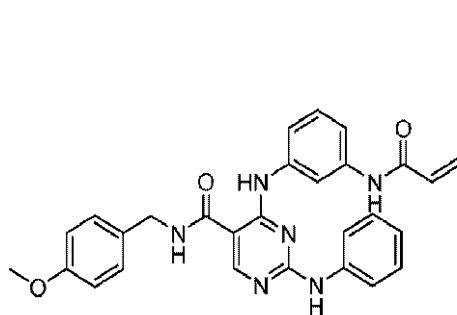


I-229

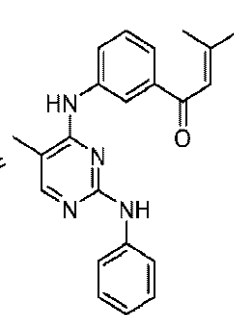


I-230

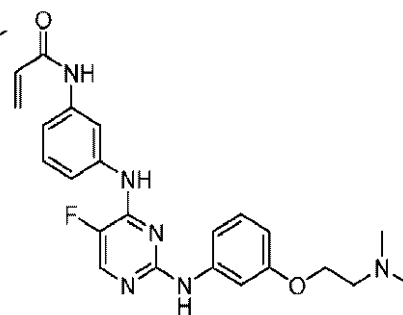
10



I-231

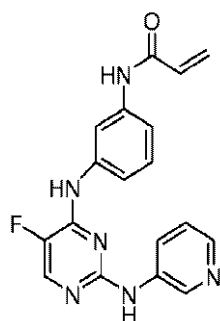


I-232

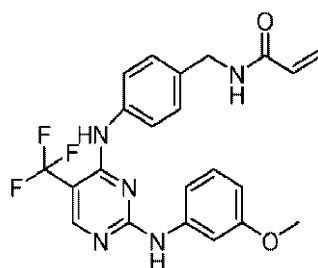


I-233

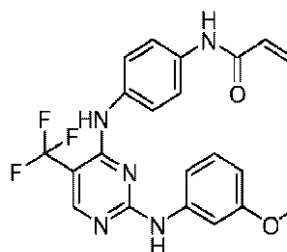
20



I-234

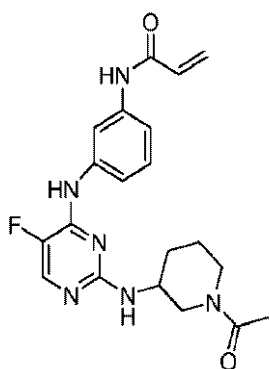


I-235

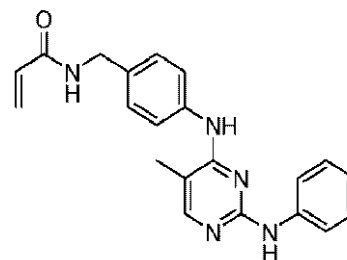


I-236

30



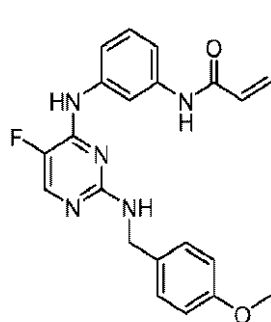
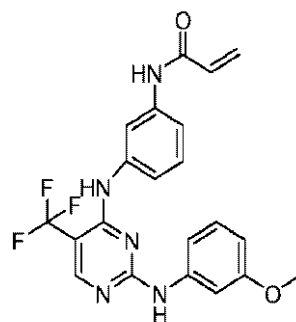
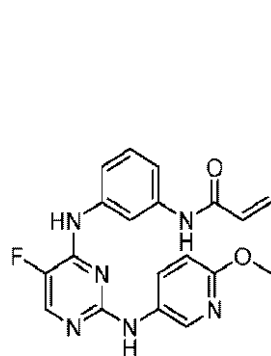
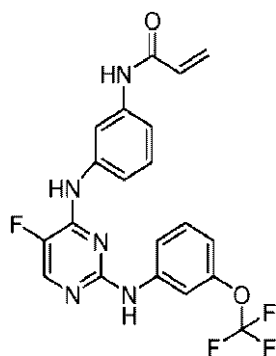
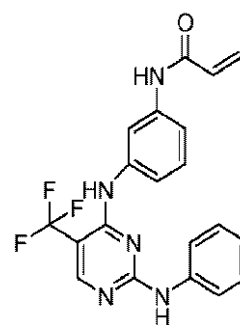
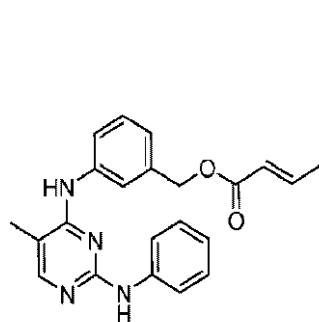
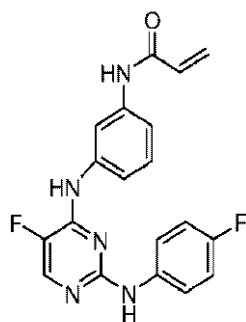
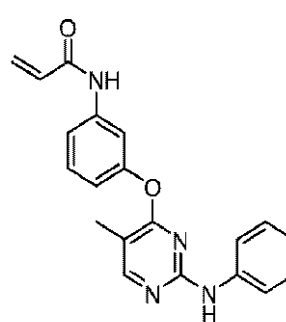
I-238



I-240

40

【化 7 4 9】

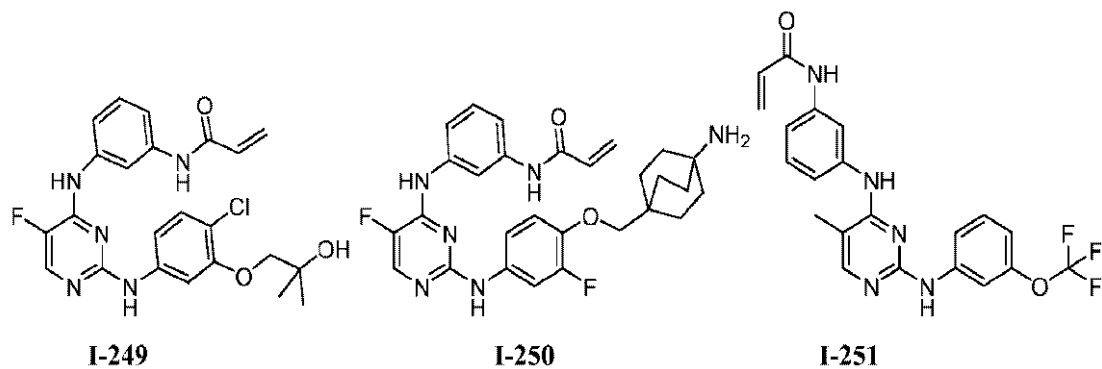
**I-241****I-242****I-243****I-244****I-245****I-246****I-247****I-248**

10

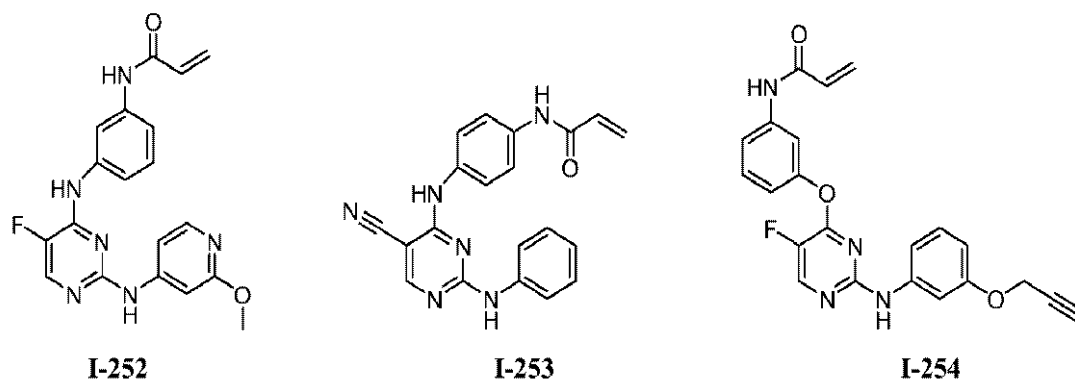
20

30

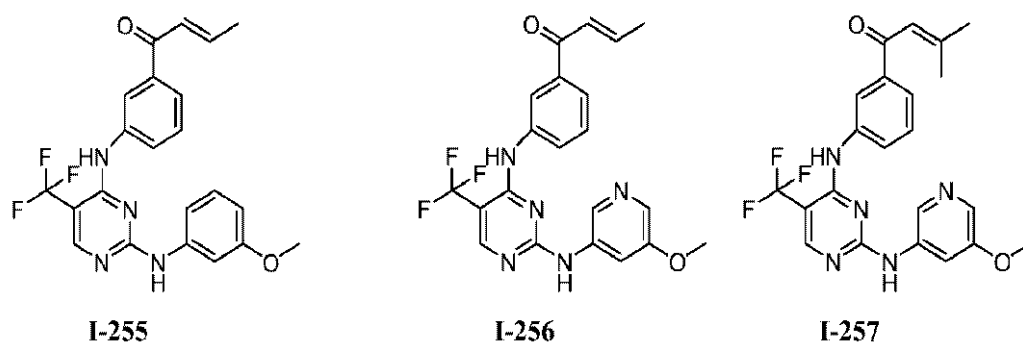
【化 7 5 0】



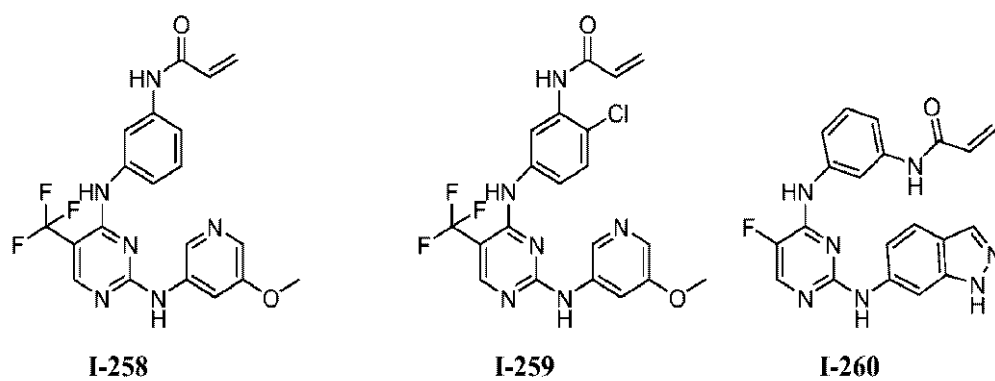
10



20

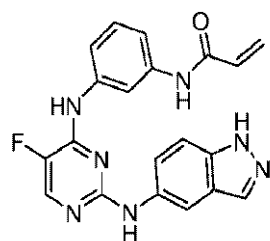


30

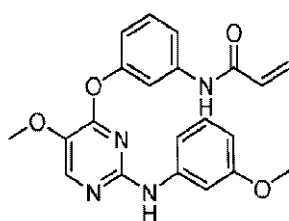


40

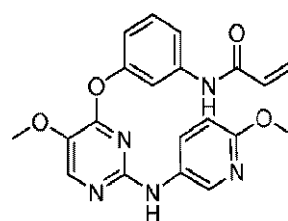
【化 7 5 1】



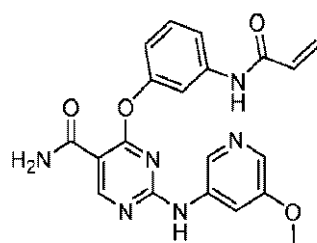
I-261



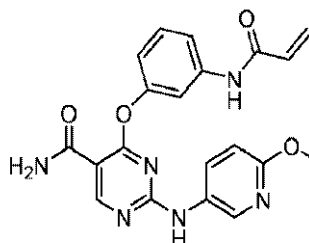
I-262



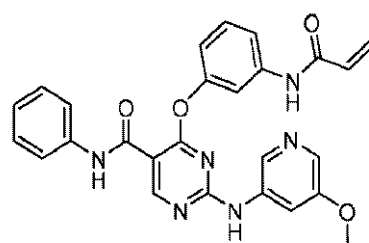
I-263



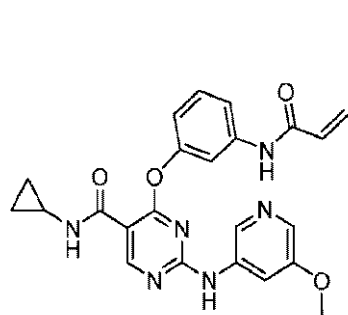
I-264



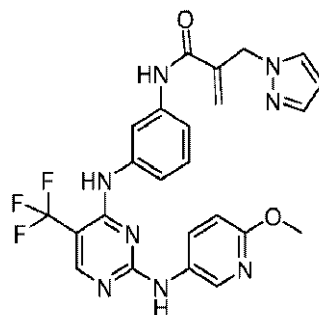
I-265



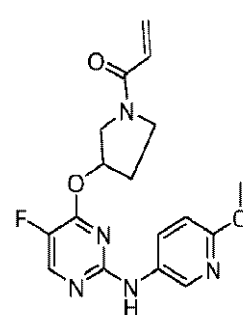
I-266



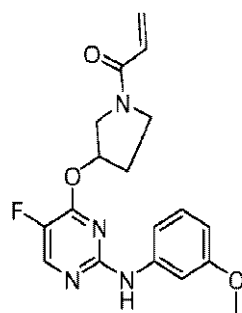
I-267



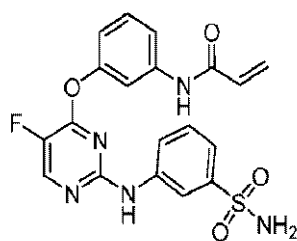
I-268



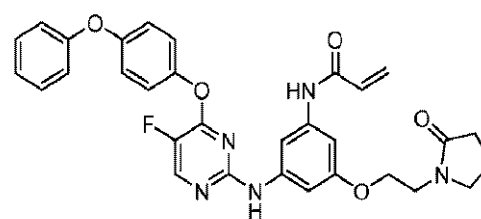
I-269



I-270



I-271



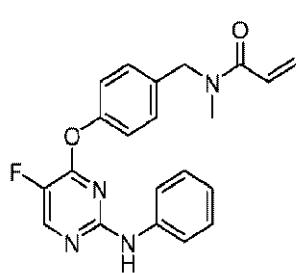
I-272

10

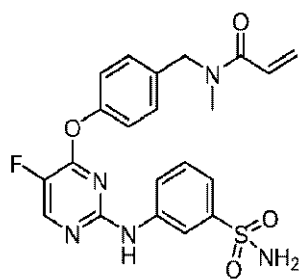
20

30

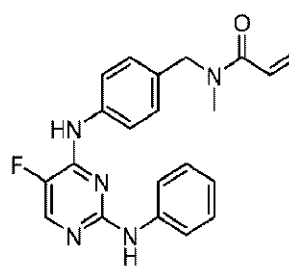
【化 7 5 2】



I-273

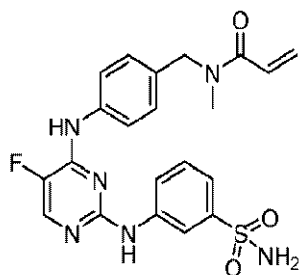


I-274

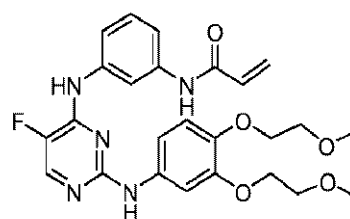


I-275

10

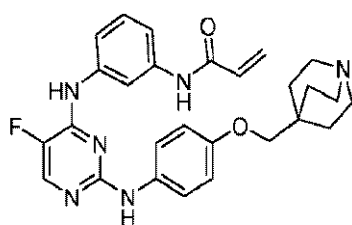


I-276

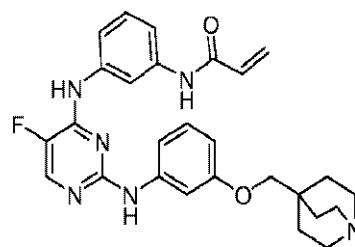


I-277

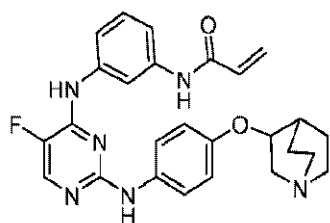
20



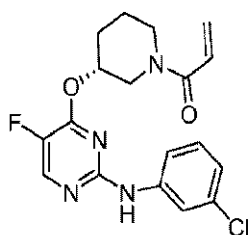
I-278



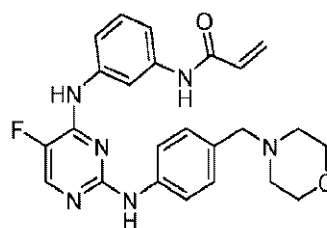
I-279



I-280



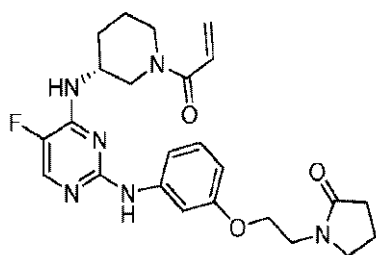
I-281



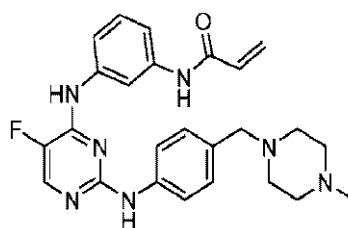
I-282

30

【化 7 5 3】

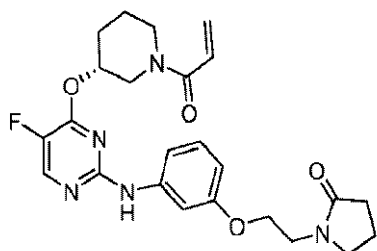


I-283

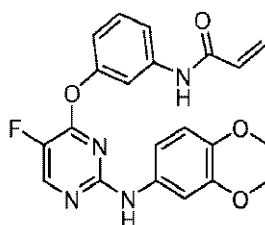


I-284

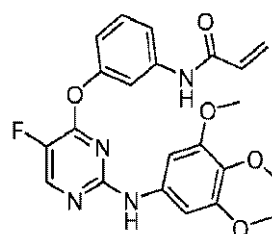
10



I-285

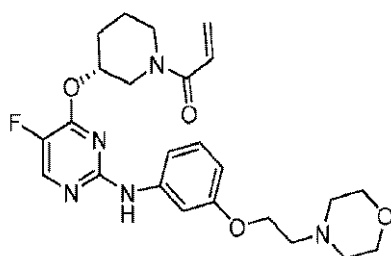


I-286

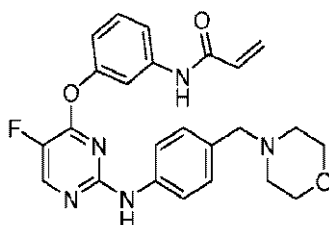


I-287

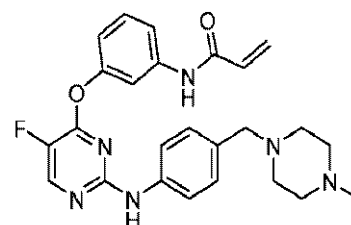
20



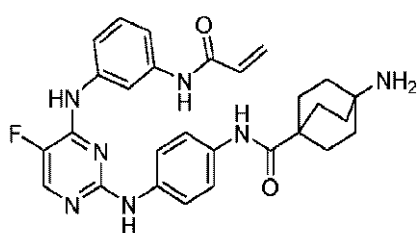
I-288



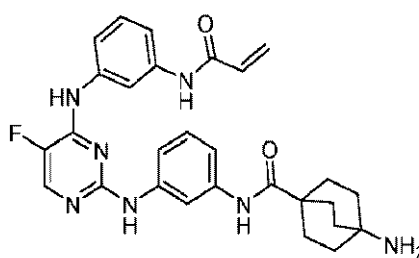
I-289



I-290



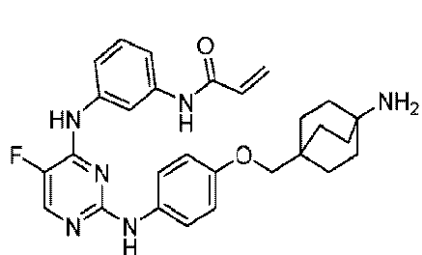
I-291



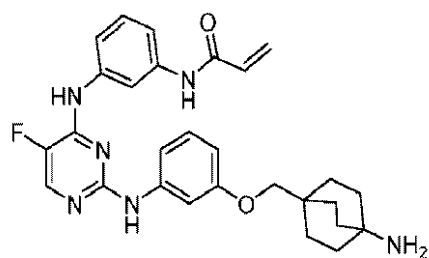
I-292

30

【化 7 5 4】

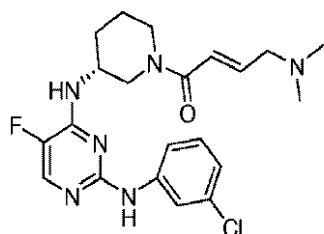


I-293

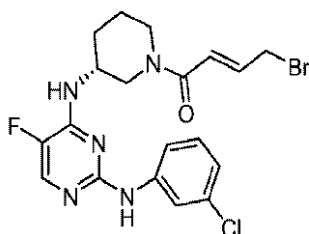


I-294

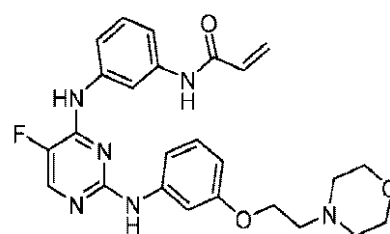
10



I-295

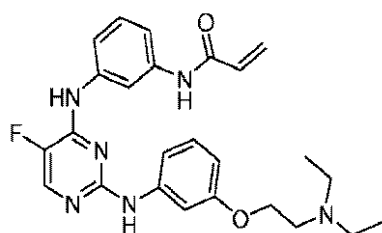


I-296

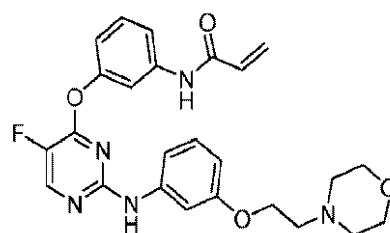


I-297

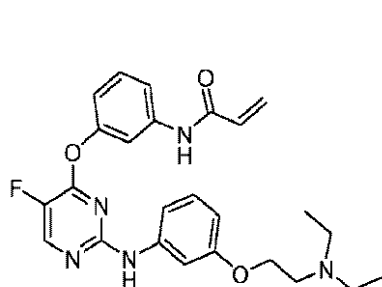
20



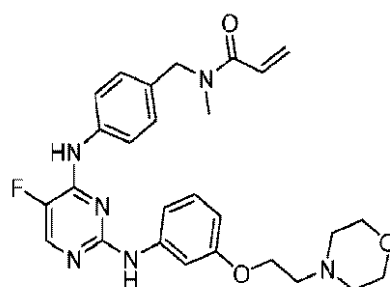
I-298



I-299



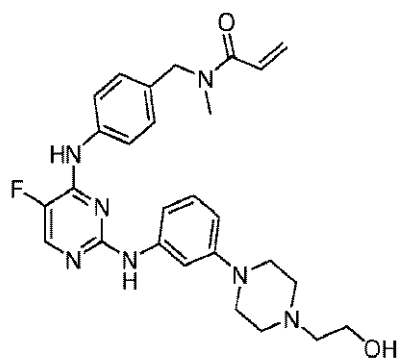
I-300



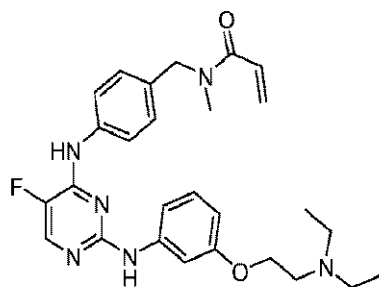
I-301

30

【化 7 5 5】

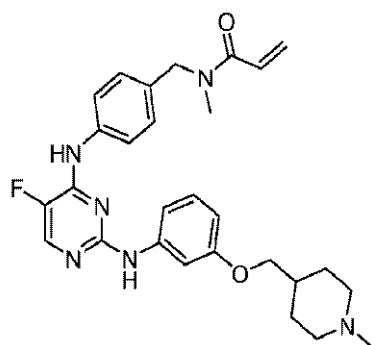


I-302

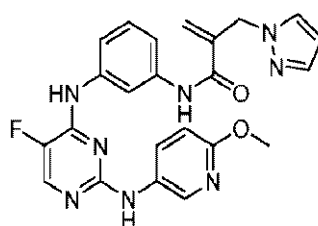


I-303

10

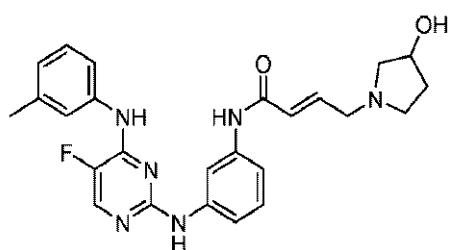


I-304

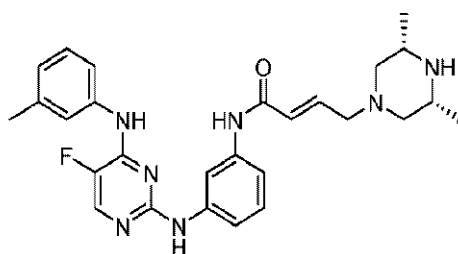


I-305

20

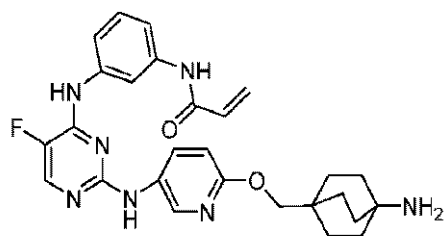


I-306

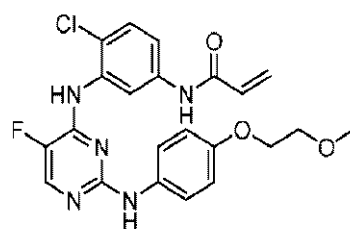


I-307

30



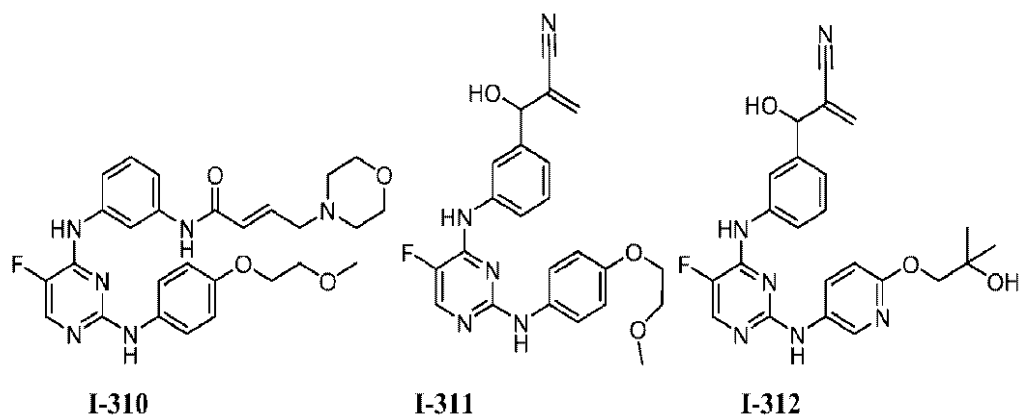
I-308



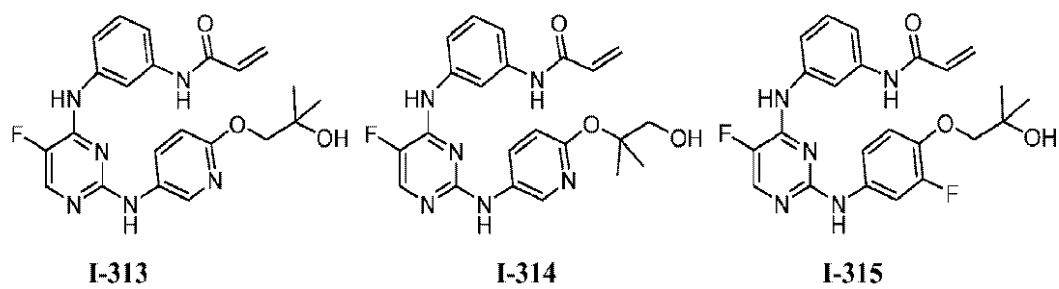
I-309

40

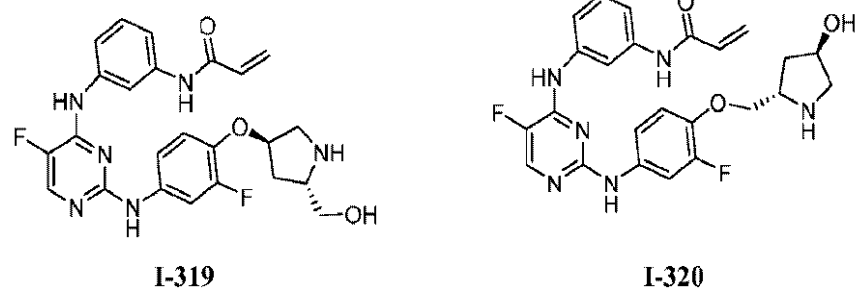
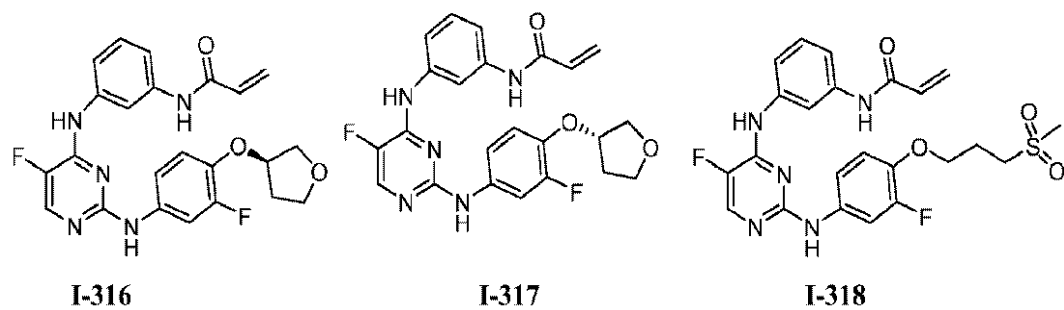
【化 7 5 6】



10

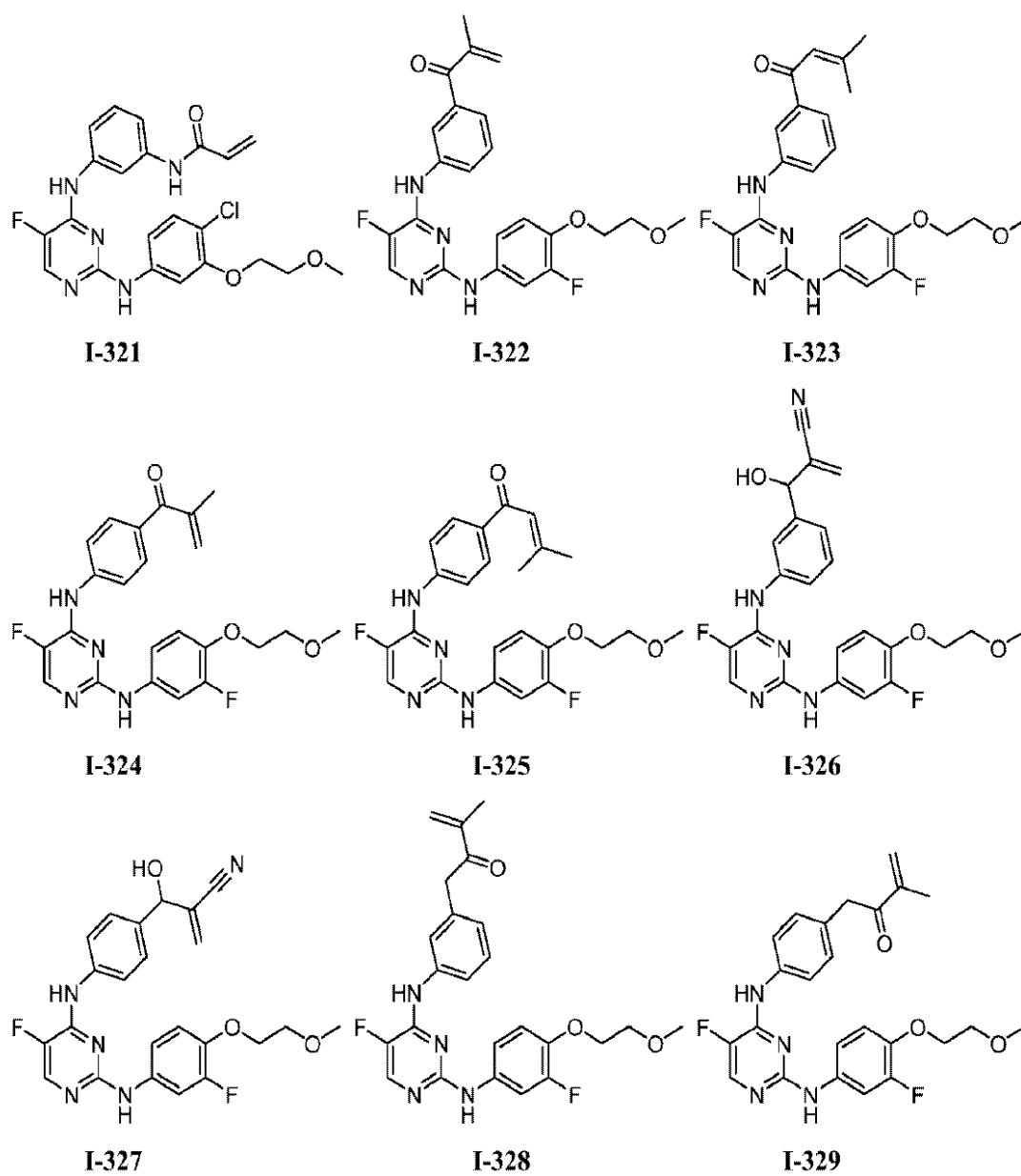


20



30

【化 7 5 7】

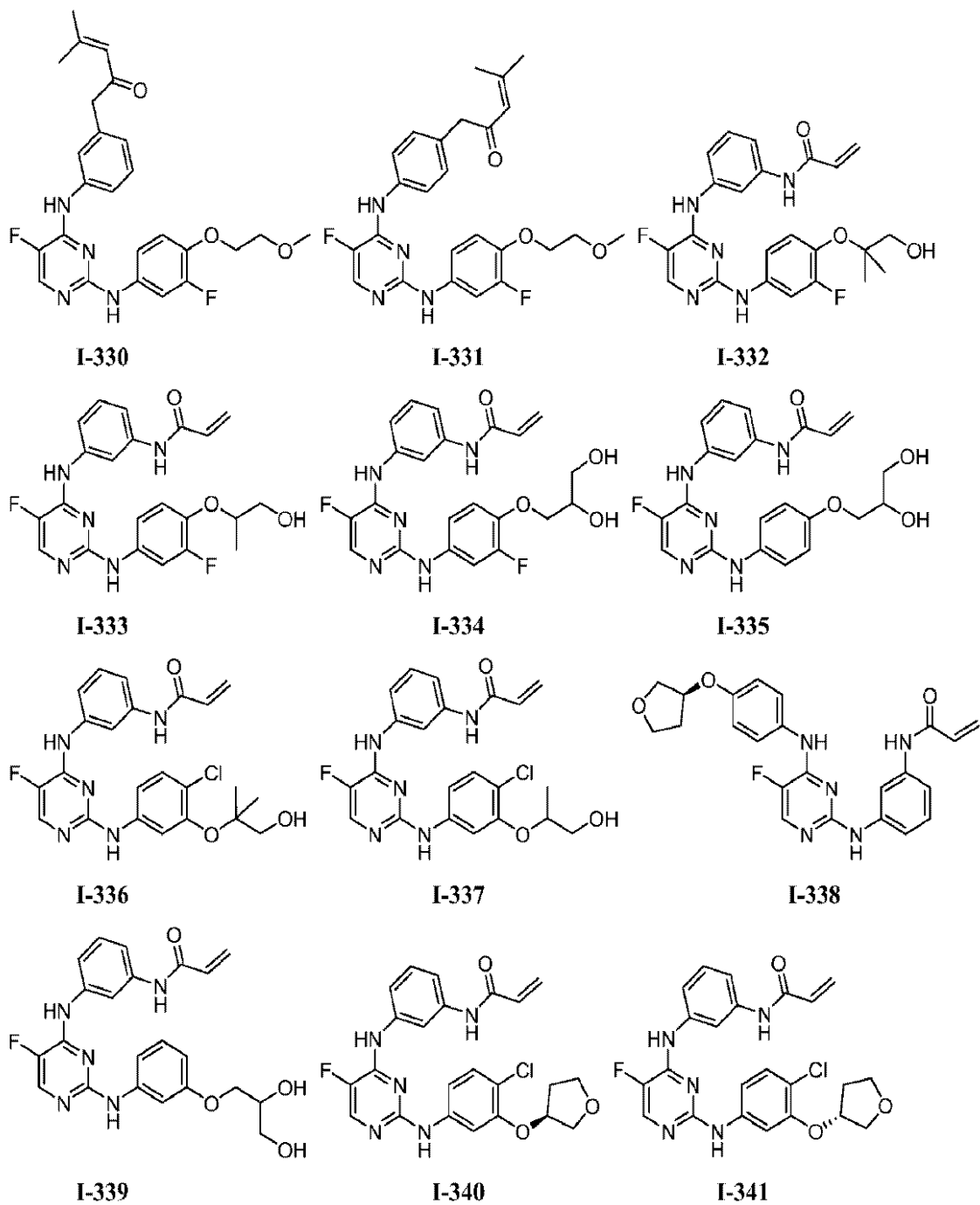


10

20

30

【化 7 5 8】

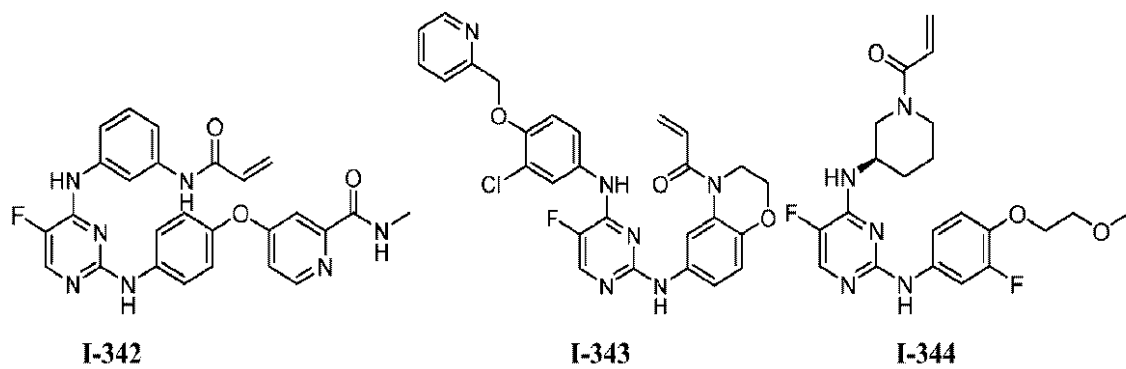


10

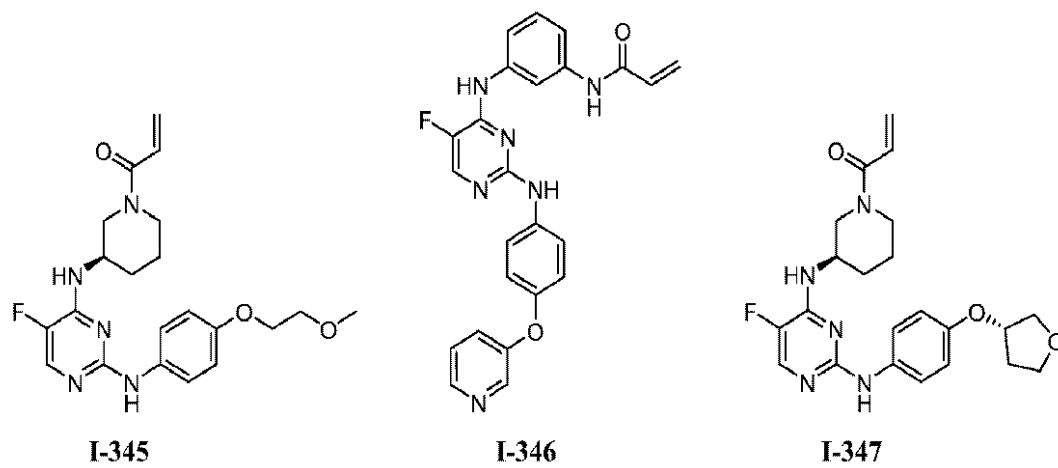
20

30

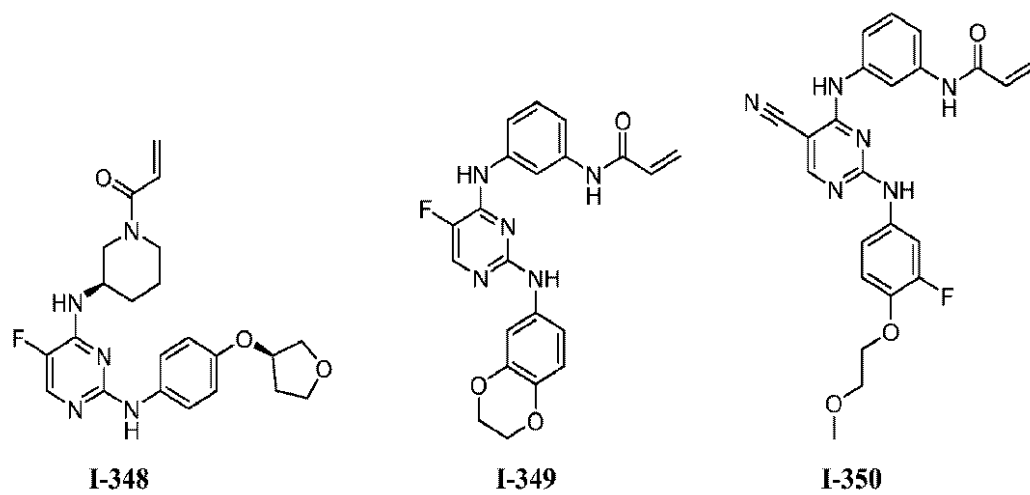
【化 7 5 9】



10

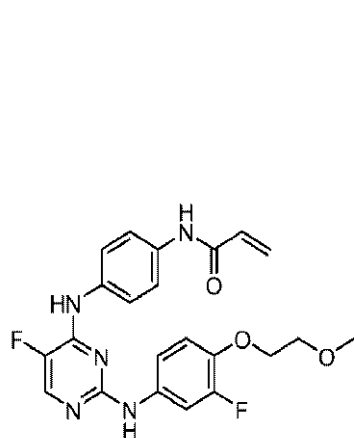


20

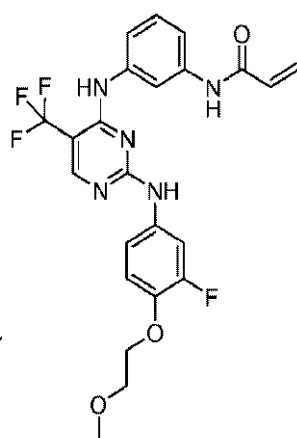


30

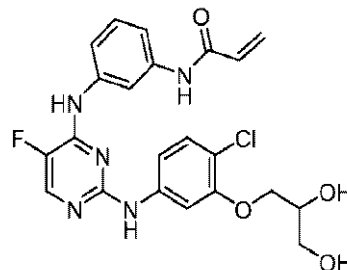
【化 7 6 0】



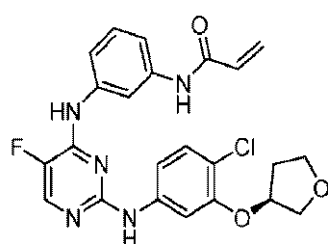
I-351



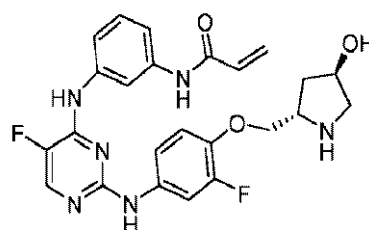
I-352



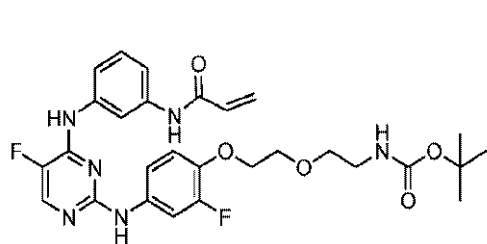
I-353



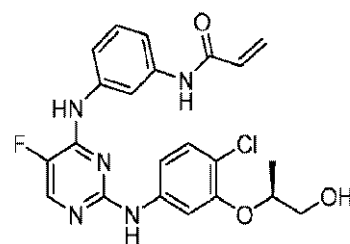
I-354



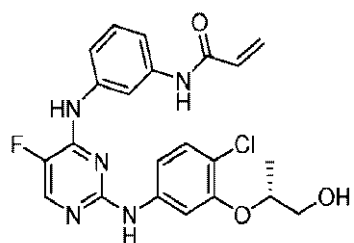
I-355



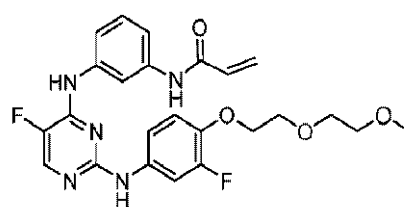
I-356



I-357



I-358



I-359

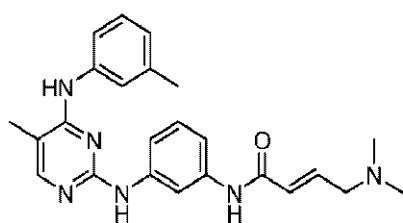
10

20

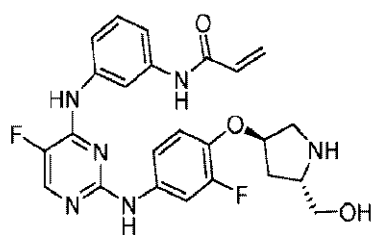
30

40

【化 7 6 1】

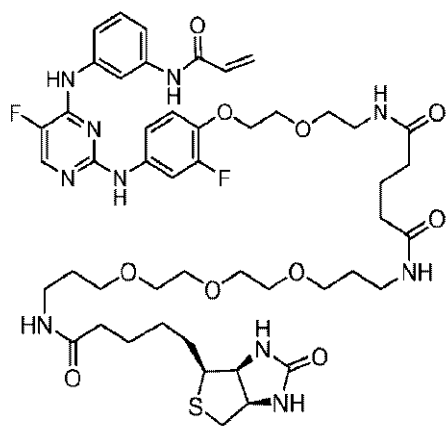


I-360

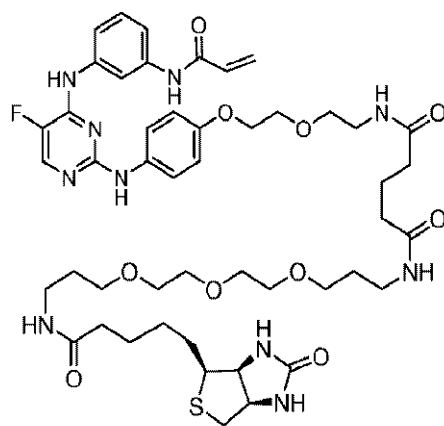


I-361

10

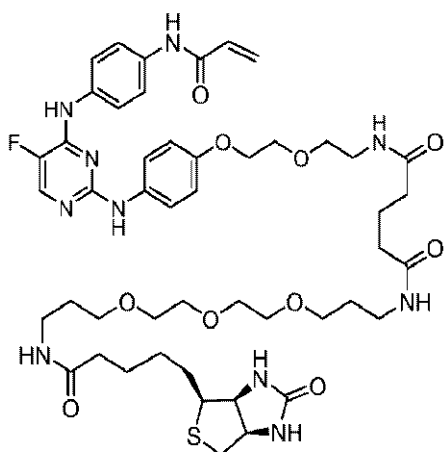


I-362

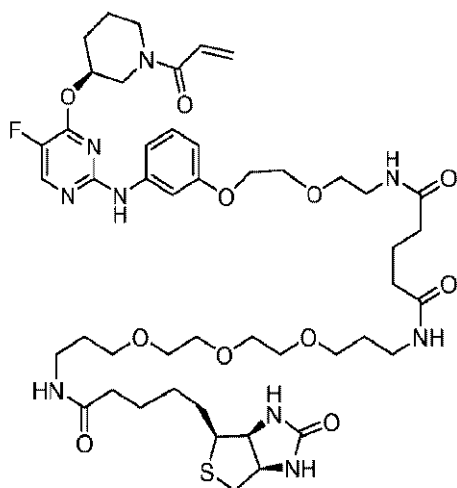


I-363

20



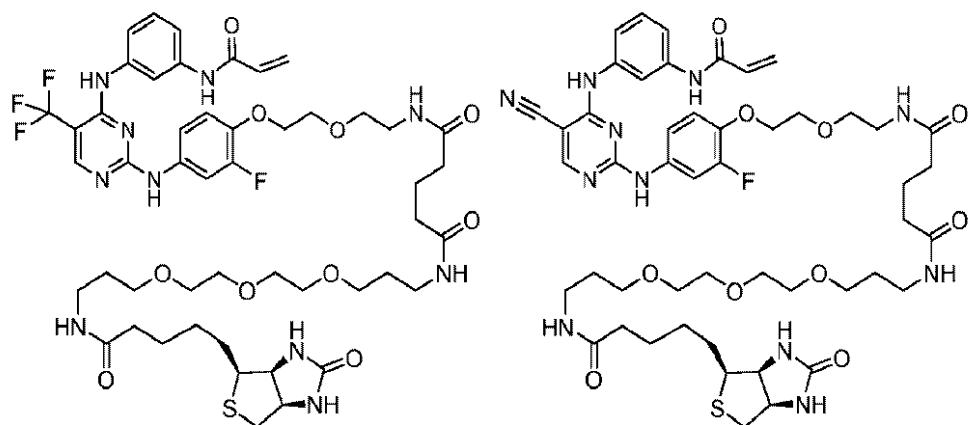
I-364



I-365

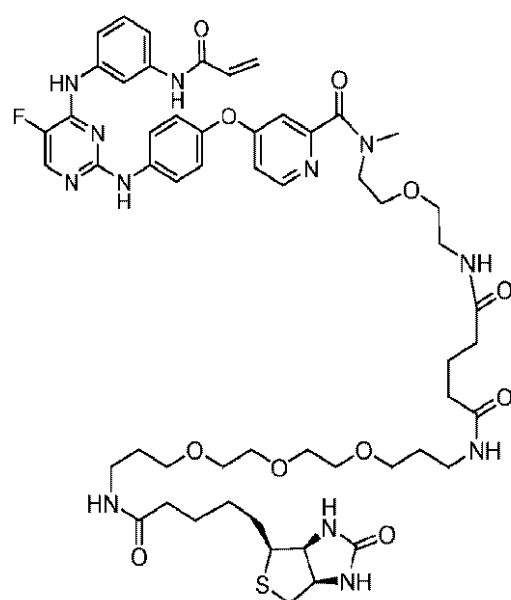
30

【化 7 6 2】

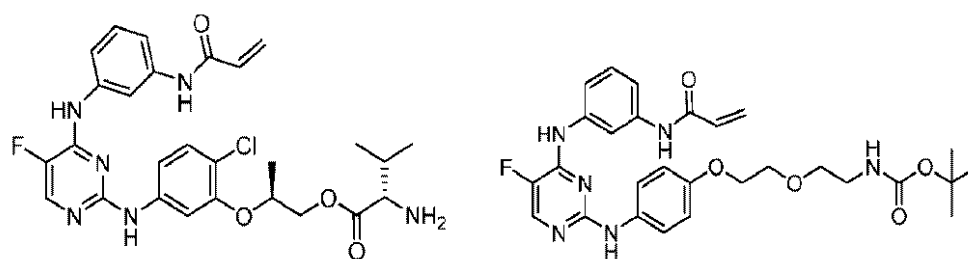


I-366

I-367



I-368



I-369

I-370

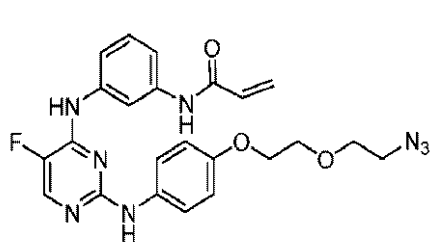
10

20

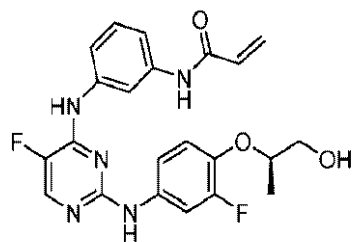
30

40

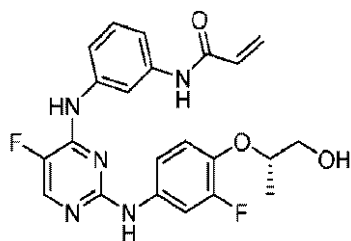
【化 7 6 3】



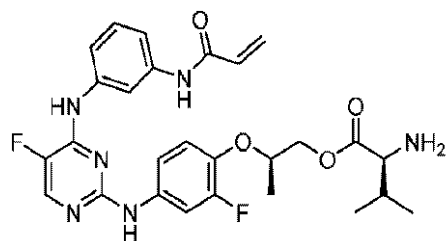
I-371



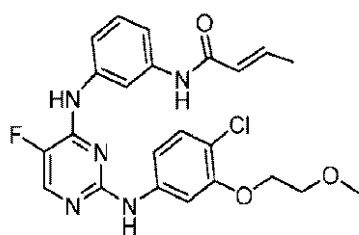
I-372



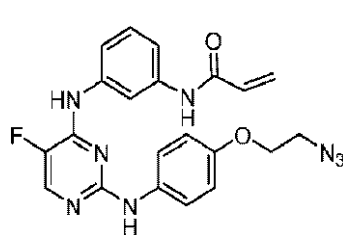
I-373



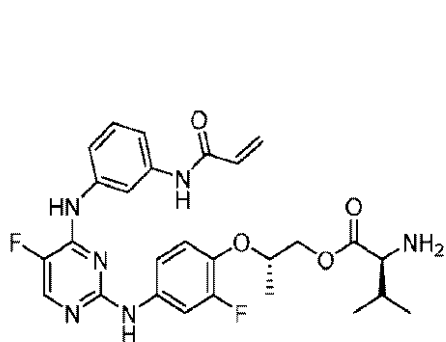
I-374



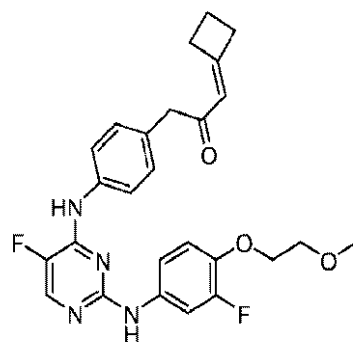
I-375



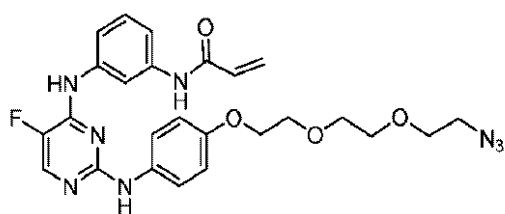
I-376



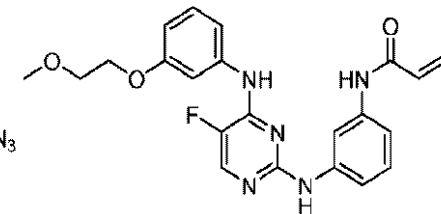
I-377



I-378



I-379



I-380

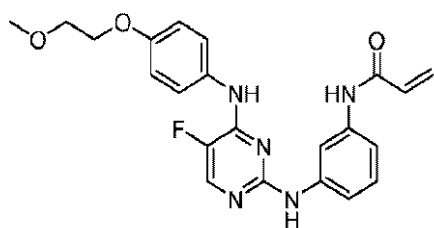
10

20

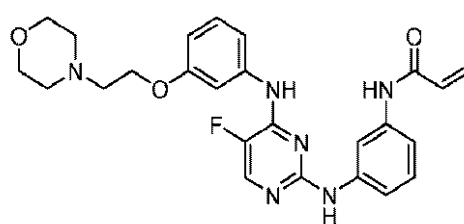
30

40

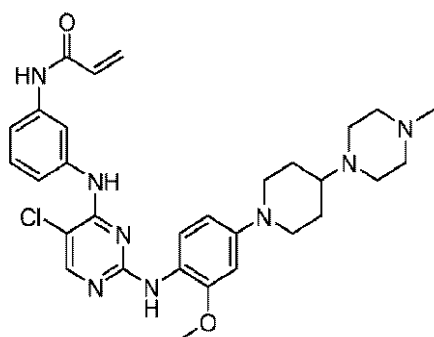
【化 7 6 4】



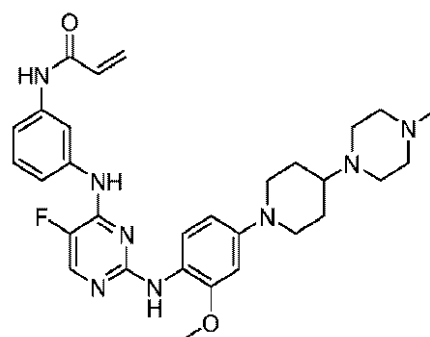
I-381



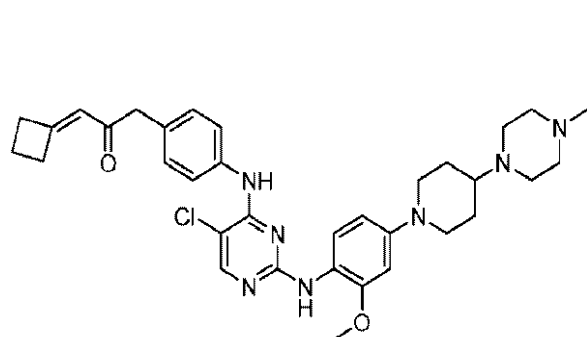
I-382



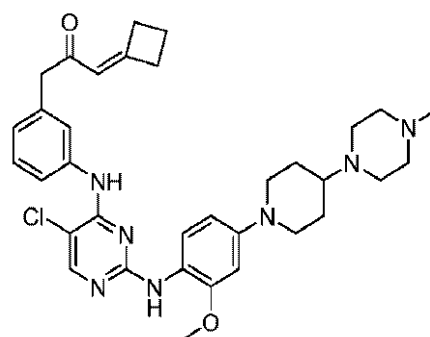
I-383



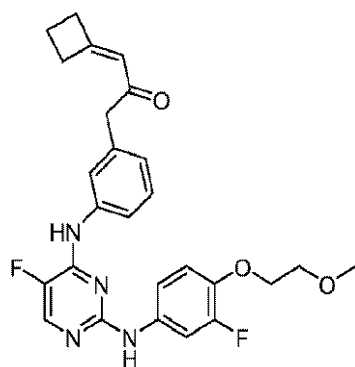
I-384



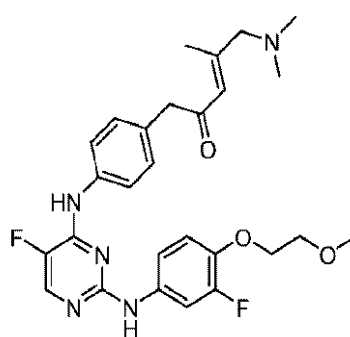
I-385



I-386



I-387



I-388

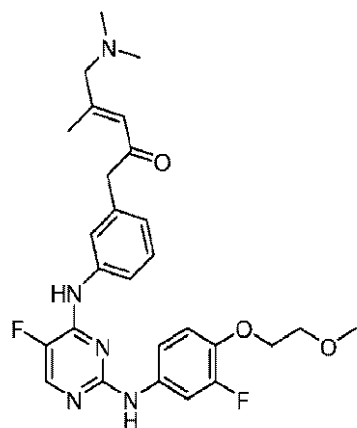
10

20

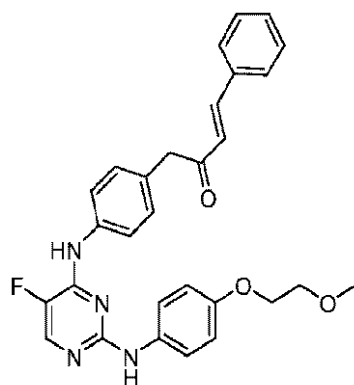
30

40

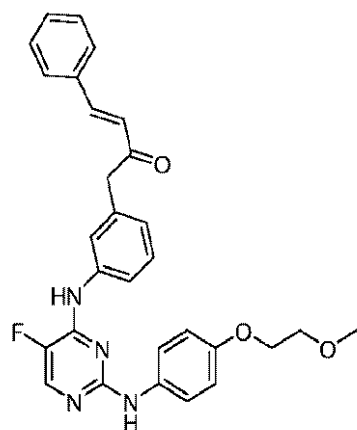
【化 7 6 5】



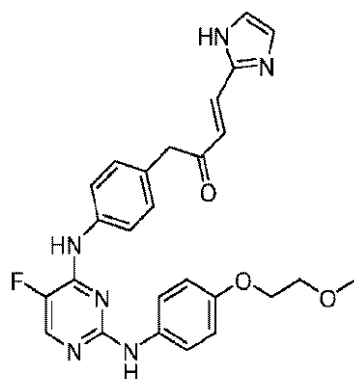
I-389



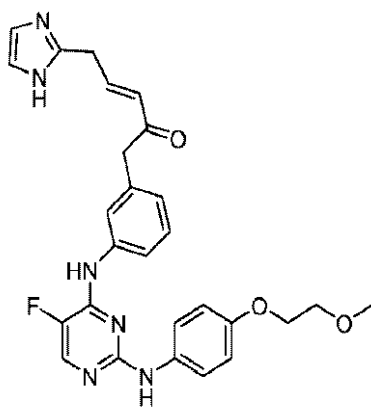
I-390



I-391



I-392



および I-393,

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩である、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 58)

前記化合物が、

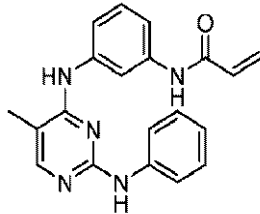
10

20

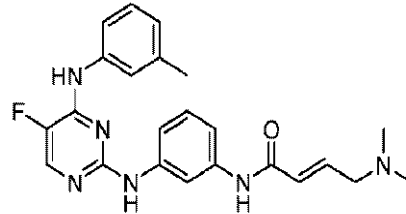
30

40

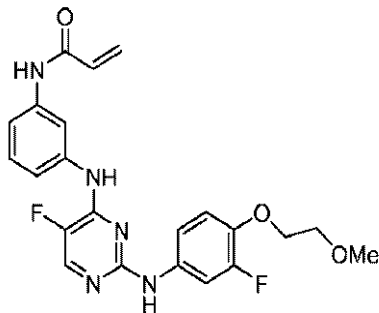
【化 7 6 6】



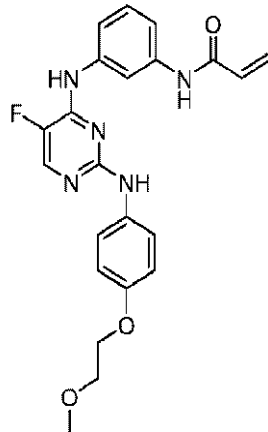
I-7



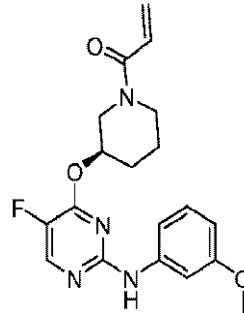
I-4



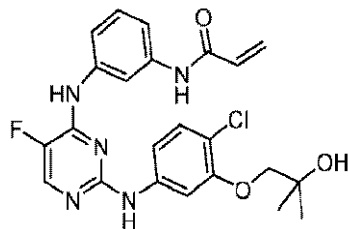
I-96



I-182

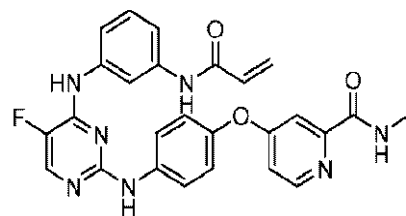


I-190



I-249

および



I-342,

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩である、項目 5 7 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図 1】図 1 は、Ramos 細胞における化合物 I-2 を用いたホスホー p l c γ 2 (p-p l c γ 2) の用量反応阻害；および「ウォッシュアウト」実験での化合物 I-2 の結果を示す。

【図 2】図 2 は、Ramos 細胞における化合物 I-4 を用いた p-p l c γ 2 の用量反応阻害；および「ウォッシュアウト」実験での化合物 I-4 の結果を示す。

【図 3】図 3 は、Ramos 細胞における化合物 I-7 を用いた p-p l c γ 2 の用量反応阻害；および「ウォッシュアウト」実験での化合物 I-7 の結果を示す。

【図 4】図 4 は、Ramos 細胞における化合物 I-35 を用いた p-p l c γ 2 の用量反応阻害を示す。

【図 5】図 5 は、Ramos 細胞における化合物 I-38 を用いた p-p l c γ 2 の用量反応阻害を示す。

【図 6-1】図 6 は、化合物 I-2 による Cys 449 での TEC キナーゼの共有結合修飾を裏付ける MS 分析を示す。

【図 6-2】図 6 は、化合物 I-2 による Cys 449 での TEC キナーゼの共有結合修飾を裏付ける MS 分析を示す。

【図 7-1】図 7 は、化合物 I-4 による Cys 449 での TEC キナーゼの共有結合修飾を裏付ける MS 分析を示す。

【図 7-2】図 7 は、化合物 I-4 による Cys 449 での TEC キナーゼの共有結合修飾を裏付ける MS 分析を示す。

【図 8-1】図 8 は、化合物 I-7 による Cys 449 での TEC キナーゼの共有結合修飾を裏付ける MS 分析を示す。

【図 8-2】図 8 は、化合物 I-7 による Cys 449 での TEC キナーゼの共有結合修飾を裏付ける MS 分析を示す。

【図 8-3】図 8 は、化合物 I-7 による Cys 449 での TEC キナーゼの共有結合修飾を裏付ける MS 分析を示す。

10

【図 9】図 9 は、EGFR 欠失変異体を含む HCC 827 細胞における、「ウォッシュアウト」実験での化合物 I-2 の結果を、同じ「ウォッシュアウト」実験での化合物 I-4 および化合物 I-7 の結果と比較して示す。

【図 10】図 10 は、EGFR 野生型を含む A431 細胞における、「ウォッシュアウト」実験での化合物 I-7 の結果を、EGF 対照の結果と比較して示す。

【図 11】図 11 は、化合物 I-7 による Cys 909 での JAK-3 キナーゼの共有結合修飾を裏付ける MS 分析を示す。

【図 12】図 12 は、IL-2 刺激 CTL L-2 細胞における化合物 I-2 を用いた P-S tat 5 の用量反応阻害；および IL-2 刺激 CTL L-2 細胞における化合物 I-2 を用いた P-JAK-3 の用量反応阻害を示す。

20

【図 13】図 13 は、IL-2 刺激 CTL L-2 細胞における化合物 I-4 を用いた P-S tat 5 の用量反応阻害；および IL-2 刺激 CTL L-2 細胞における化合物 I-4 を用いた P-JAK-3 の用量反応阻害を示す。

【図 14】図 14 は、IL-2 刺激 CTL L-2 細胞における化合物 I-7 を用いた P-S tat 5 の用量反応阻害を示す。

【図 15】図 15 は、化合物 I-7 による BTK の共有結合修飾を裏付ける MS 分析を示す。

【図 16】図 16 は、様々な量の I-7 を用いて処置した後のプローブ化合物 I-215 に利用できる BTK タンパク質を示すウエスタンブロットを示す。

【図 17】図 17 は、図 16 におけるウエスタンブロットの結果を定量化したものを示す。

30

【図 18】図 18 は、化合物 I-7 およびプローブ化合物 I-215 を用いたウォッシュアウト実験についてのウエスタンブロットを示す。

【図 19】図 19 は、図 18 におけるウエスタンブロットの結果を定量化したものを示す。

【図 20】図 20 は、BTK (SEQ ID 1) についてのアミノ酸配列を示す。

【図 21】図 21 は、TEC (SEQ ID 2) についてのアミノ酸配列を示す。

【図 22】図 22 は、ITK (SEQ ID 3) についてのアミノ酸配列を示す。

【図 23】図 23 は、BMX (SEQ ID 4) についてのアミノ酸配列を示す。

【図 24】図 24 は、TXK (SEQ ID 5) についてのアミノ酸配列を示す。

40

【図 25】図 25 は、JAK3 (SEQ ID 6) についてのアミノ酸配列を示す。

【発明を実施するための形態】

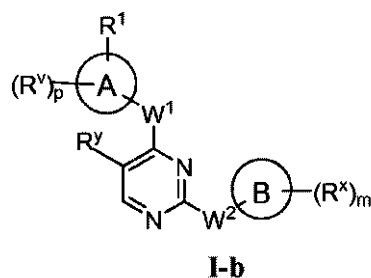
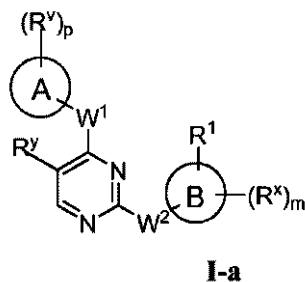
【0013】

1. 本発明の化合物の概略説明

特定の実施形態では、本発明は、式 I-a もしくは I-b の化合物：

【0014】

【化 2】



【0015】

(式中、

環 A は、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分的に不飽和の炭素環、8～10 員二環式飽和、部分的に不飽和またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分的に不飽和の複素環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

環 B は、フェニル、3～7 員飽和もしくは部分的に不飽和の炭素環、8～10 員二環式飽和、部分的に不飽和またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分的に不飽和の複素環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

R^1 は弾頭基であり；

R^y は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ ハロ脂肪族、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ または $-C(O)N(R)_2$ であり；

各 R 基は独立に、水素、あるいは $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員複素環 (heterocyclic) または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；
 W^1 および W^2 はそれぞれ独立に、共有結合または二価の $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、
 W^1 または W^2 の 1 個のメチレン単位は、 $-NR_2-$ 、 $-N(R_2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_2)-$ 、 $-N(R_2)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R_2)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ で任意選択で置き換えられており；

R^2 は、水素、任意選択で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族もしくは $-C(O)R$ であるか；または、

R^2 と環 A 上の置換基はそれらの介在原子と一緒に、4～6 員の飽和、部分的に不飽和もしくは芳香族縮合環を形成しているか；または、

R^2 と R^y はそれらの介在原子と一緒に、4～7 員の部分的に不飽和もしくは芳香族縮合環を形成しており；

m および p は独立に 0～4 であり；

R^x および R^y は、 $-R$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_qOR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ もしくは $-N(R)_2$ から独立に選択され、q は 0～4 であるか；または、

10

20

30

40

50

環B上に同時に存在する場合、 R^x と R^1 はそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～7員飽和、部分的に不飽和またはアリール環を形成しており、前記環は、弾頭基、およびオキソ、ハロゲン、 $-CN$ もしくは $C_{1\sim6}$ 脂肪族から独立に選択される0～3個の基で置換されているか；または、

環A上に同時に存在する場合、 R^y と R^1 はそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～7員飽和、部分的に不飽和またはアリール環を形成しており、前記環は、弾頭基、およびオキソ、ハロゲン、 $-CN$ もしくは $C_{1\sim6}$ 脂肪族から独立に選択される0～3個の基で置換されている）または薬学的に許容されるその塩を提供する。

10

【0016】

2. 化合物および定義：

本発明の化合物には、上記に概説されており、本明細書で開示する部類、下位部類および種類でさらに示されるものが含まれる。本明細書で用いるように、別段の表示がない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明のために、化学元素は、*Handbook of Chemistry and Physics*、75th Edの元素周期表、CAS版によって特定される。さらに、有機化学の一般的原理は、「*Organic Chemistry*」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito：1999年、および「*March's Advanced Organic Chemistry*」、5th Ed.、Ed.：Smith, M. B. and March, J.、John Wiley & Sons、New York：2001年に記載されている。これらの内容全体を参照により本明細書に組み込む。

20

【0017】

本明細書で用いる「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、完全に飽和しているかまたは1個もしくは複数の不飽和単位を含む直鎖状（すなわち、非分岐状）もしくは分岐状の置換もしくは非置換炭化水素鎖、あるいは、その分子の残りと単一の結合点を有する完全に飽和しているかまたは1個もしくは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではない、単環式炭化水素または二環式炭化水素（本明細書では「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも称する）を意味する。別段の指定のない限り、脂肪族基は1～6個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は1～5個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、脂肪族基は1～3個の脂肪族炭素原子を含み、さらに他の実施形態では、脂肪族基は1～2個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、「脂環式」（または「炭素環」もしくは「シクロアルキル」）は、その分子の残りと単一の結合点を有する完全に飽和しているかまたは1個もしくは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではない単環式 $C_3\sim C_6$ 炭化水素を指す。適切な脂肪族基には、これらに限定されないが、直鎖状もしくは分岐状の置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基およびその組合せ、例えば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルが含まれる。

30

40

【0018】

「低級アルキル」という用語は、 $C_{1\sim4}$ 直鎖状または分岐状アルキル基を指す。低級アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルである。

【0019】

「低級ハロアルキル」という用語は、1個もしくは複数のハロゲン原子で置換されている $C_{1\sim4}$ 直鎖状または分岐状アルキル基を指す。

【0020】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、イオウ、窒素、リンまたはケイ素（窒素、イオウ、リンまたはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態；または、複素環

50

の置換可能な窒素、例えばN（3，4-ジヒドロ-2H-ピロリルなどの）、NH（ピロリジニルなどの）またはNR⁺（N置換ピロリジニルなどの）を含む）の1つまたは複数を意味する。

【0021】

本明細書で用いる「不飽和」という用語は、ある部分が1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0022】

本明細書で用いる「二価のC₁～₈（またはC₁～₆）飽和もしくは不飽和、直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖」という用語は、本明細書で定義するような直鎖状または分岐状の二価のアルキレン、アルケニレンおよびアルキニレン鎖を指す。

10

【0023】

「アルキレン」という用語は二価のアルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち—(CH₂)_n—（nは正の整数、好ましくは1～6、1～4、1～3、1～2または2～3である）である。置換アルキレン鎖は、1つまたは複数のメチレン水素原子が置換基で置き換えられたポリメチレン基である。適切な置換基には、置換脂肪族基について以下に説明するものが含まれる。

【0024】

「アルケニレン」という用語は、二価のアルケニル基を指す。置換アルケニレン鎖は、その1つまたは複数の水素原子が置換基で置き換えられている、少なくとも1つの二重結合を含むポリメチレン基である。適切な置換基には、置換脂肪族基について以下に説明するものが含まれる。

20

【0025】

本明細書で用いる「シクロプロピレニル」という用語は、以下の構造：

【0026】

【化3】



【0027】

の二価のシクロプロピル基を指す。

30

【0028】

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【0029】

単独か、または「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリールオキシアルキル」のようなより大きな部分の一部として用いられる「アリール」という用語は、合計5～14の環員を有しており、その環系中の少なくとも1つの環が芳香族であり、環系中の各環が3～7環員を含む単環式および二環系を指す。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と互換的に用いることができる。本発明の特定の実施形態では、「アリール」は、これらに限定されないが、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどを含み、1つまたは複数の置換基を担持してよい芳香環系を指す。本明細書で用いるような、芳香環が、インダニル、フタリミジル、ナフチミジル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロナフチルなどの1つまたは複数の非芳香環と縮合している基も、やはり「アリール」という用語の範囲に含まれる。

40

【0030】

「ヘテロアリール」、および単独か、またはより大きな部分の一部として用いる「ヘテロアルー」という用語、例えば「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」は、5～10個の環原子、好ましくは5、6または9個の環原子を有し；かつ環状配列中に共有された6、10または14個のπ電子を有し；炭素原子に加えて、1～5個のヘテロ原子を有する基を指す。「ヘテロ原子」という用語、窒素、酸素またはイオウを指し、窒素またはイオウの任意の酸化形態および塩基性窒素の任意の四級化形態を含む。ヘテロアリ

50

ール基には、これらに限定されないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、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、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニルおよびプテリジニルが含まれる。本明細書で用いる「ヘテロアリール」および「ヘテロアルー」という用語は、複素芳香環が1つまたは複数のアリール、脂環式またはヘテロシクリル環と縮合しており、そのラジカルまたは結合点が複素芳香環上にある基も含む。非限定的な例には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インドゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンが含まれる。ヘテロアリール基は単環式または二環式であってよい。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」または「複素芳香族」という用語（これらの用語のいずれも、任意選択で置換された環を含む）と互換的に用いることができる。「ヘテロアルキル」という用語は、そのアルキルおよびヘテロアリール部が独立に任意選択で置換されている、ヘテロアリールで置換されたアルキル基を指す。

10

【0031】

本明細書で用いる「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環ラジカル」および「複素環」という用語は、互換的に用いられ、飽和しているかまたは部分的に不飽和であり、炭素原子に加えて1個もしくは複数、好ましくは1~4個の上記定義のヘテロ原子を有する安定な5~7員単環式または7~10員の二環式複素環部分を指す。複素環の環原子の関連で用いられる場合、「窒素」という用語は置換された窒素を含む。例としては、酸素、イオウもしくは窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する飽和しているかまたは部分的に不飽和の環において、その窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルなどの)、NH(ピロリジニルなどの)または⁺NR(N置換ピロリジニルなどの)であってよい。

20

【0032】

複素環は、安定な構造をもたらすヘテロ原子または炭素原子でのそのペンダント基と結合していてよく、その環原子のいずれかは任意選択で置換されていてよい。そうした飽和しているかまたは部分的に不飽和の複素環ラジカルの例には、これらに限定されないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニルピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニルおよびキヌクリジニルが含まれる。「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環基」、「複素環部分」および「複素環ラジカル」という用語は、本明細書では互換的に用いられ、ヘテロシクリル環が、そのラジカルまたは結合点がヘテロシクリル環上にある、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロキノリニルなどの1つまたは複数のアリール、ヘテロアリールまたは脂環式環と縮合している基も含む。ヘテロシクリル基は単環式または二環式であってよい。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、そのアルキルおよびヘテロシクリル部が独立に任意選択で置換されている、ヘテロシクリルで置換されたアルキル基を指す。

30

40

【0033】

本明細書で用いる「部分的に不飽和(の)」という用語は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む環部分を指す。「部分的に不飽和(の)」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を包含するが、本明細書で定義するアリールまたはヘテロアリール部分は含まないものとする。

【0034】

50

本明細書で記載するように、本発明の化合物は「任意選択で置換された」部分を含むことができる。一般に、「置換（された）」という用語は、「任意選択で」という用語が先行してしなくても、指定された部分の1つまたは複数の水素が適切な置換基で置き換えられていることを意味する。別段の表示のない限り、「任意選択で置換された」基は、その基のそれぞれの置換可能な位置で適切な置換基を有することができ、所与の任意の構造において2つ以上の位置を、指定された基から選択される2つ以上の置換基で置換できる場合、その置換基はその位置毎に同じであっても異なってもよい。本発明で想定される置換基の組合せは、好ましくは安定であるかまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で用いる「安定な」という用語は、その製造、検出、特定の実施形態では、回収、精製および本明細書で開示する目的の1つまたは複数での使用のための条件にかけても、実質的に変化しない化合物を指す。

10

【0035】

「任意選択で置換された」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価置換基は独立に、ハロゲン； $-(CH_2)_{0 \sim 4} R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0 \sim 4} R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} SR^\circ$ ； R° で置換されていてよい $-(CH_2)_{0 \sim 4} Ph$ ； R° で置換されていてよい $-(CH_2)_{0 \sim 4} O(CH_2)_{0 \sim 1} Ph$ ； R° で置換されていてよい $-CH=CHPh$ ； R° で置換されていてよい $-(CH_2)_{0 \sim 4} O(CH_2)_{0 \sim 1}$ —ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0 \sim 4} SR^\circ$ 、 $SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； SiR°_3 ； $-(C_{1 \sim 4}$ 直鎖状または分岐状アルキレン) $O-N(R^\circ)_2$ ；または $-(C_{1 \sim 4}$ 直鎖状または分岐状アルキレン) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ であり、各 R° は、以下に定義するように置換されていてよく、それは独立に、水素、 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、 $-CH_2-$ （5～6員ヘテロアリール環）、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分的に不飽和またはアリール環であるか、あるいは、上記定義にかかわらず、2つの独立に出現する R° はそれらの介在原子と一緒に、以下に定義するように置換されていてよい窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員飽和、部分的に不飽和またはアリール単環式もしくは二環を形成している。

20

30

40

【0036】

R° （または、2つの独立に出現する R° がそれらの介在原子と一緒に、形成された環）上の適切な一価置換基は独立に、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} OH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} CH(OR^\bullet)_2$ ； $-O(CH_2)_{0 \sim 2} R^\bullet$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} SH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}$

50

$\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2} \text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1 \sim 4} \text{直鎖状または分岐状アルキレン}) \text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ または $-\text{SSR}^\bullet$ であり、各 $\text{R}^\bullet$ は、置換されていないか、または、「ハロ」が先行する場合、1個もしくは複数のハロゲンだけで置換されており、 $\text{C}_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0 \sim 1}\text{Ph}$ 、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和、部分的に不飽和またはアリール環から独立に選択される。 R° の飽和炭素原子上の適切な二価の置換基には $=\text{O}$ および $=\text{S}$ が含まれる。

【0037】

「任意選択で置換された」基の飽和炭素原子上の適切な二価の置換基には、以下の： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_{2}$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_{2}))_{2 \sim 3}\text{O}-$ または $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_{2}))_{2 \sim 3}\text{S}-$ が含まれ、独立に出現するそれぞれの R^* は、水素、以下に定義するように置換されていてよい $\text{C}_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員の飽和、部分的に不飽和またはアリール環から選択される。「任意選択で置換された」基の隣接する置換可能な炭素と結合している適切な二価の置換基には： $-\text{O}(\text{CR}^*_{2})_{2 \sim 3}\text{O}-$ が含まれ、独立に出現するそれぞれの R^* は、水素、以下に定義するように置換されていてよい $\text{C}_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員の飽和、部分的に不飽和またはアリール環から選択される。

【0038】

R^* の脂肪族基上の適切な置換基には、ハロゲン、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ または $-\text{NO}_2$ が含まれ、各 $\text{R}^\bullet$ は、置換されていないか、または、「ハロ」が先行する場合、1個もしくは複数のハロゲンだけで置換されており、独立に、 $\text{C}_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0 \sim 1}\text{Ph}$ 、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和、部分的に不飽和またはアリール環である。

【0039】

「任意選択で置換された」基の置換可能な窒素上の適切な置換基には、 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{NR}^+_{2}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^+_{2}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^+_{2}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^+_{2}$ または $-\text{N}(\text{R}^+)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$ が含まれ；各 R^+ は独立に、水素、以下に定義するように置換されていてよい $\text{C}_{1 \sim 6}$ 脂肪族、非置換 $-\text{OPh}$ 、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員の飽和、部分的に不飽和またはアリール環であるか、あるいは、上記定義にかかわらず、2つの独立に出現する R^+ はそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換3～12員の飽和、部分的に不飽和またはアリール単環式もしくは二環を形成している。

【0040】

R^+ の脂肪族基上の適切な置換基は独立に、ハロゲン、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ または $-\text{NO}_2$ であり、各 $\text{R}^\bullet$ は、置換されていないか、または、「ハロ」が先行する場合、1個もしくは複数のハロゲンだけで置換されており、独立に、 $\text{C}_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0 \sim 1}\text{Ph}$ 、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和、部分的に不飽和またはアリール環である。

【0041】

本明細書で用いる「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、炎症、アレルギー反応などを伴うことなくヒトや下等動物の組織と接触して用いるのに適しており、かつ、妥当な便益／リスク比に相応した塩を指す。薬学的に

10

20

30

40

50

許容される塩は当業界で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences、1977年、66巻、1～19頁において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。これを参照により本明細書に組み込む。本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、適切な無機および有機の酸および塩基から誘導されるものが含まれる。薬学的に許容される非毒性付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と形成させるか、あるいは、イオン交換などの当業界で用いられている他の方法によるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

10

【0042】

20

適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどの塩が含まれる。他の薬学的に許容される塩には、適切な場合、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、サルフェート、ホスフェート、ナイトレート、低級アルキルスルホネートならびにアールスルホネートなどの対イオンを用いて形成される、非毒性アンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオンが含まれる。

【0043】

別段の言及のない限り、本明細書で示す構造は、その構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体的、ジアステレオマー的および幾何学的（または立体配座的））形態；例えば、各不斉中心についてのR型およびS型配置、Z型およびE型二重結合異性体ならびにZ型およびE型の配座異性体を含むことも意味する。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学的異性体、ならびに鏡像異性体的、ジアステレオマー的および幾何学的（または立体配座的）混合物は本発明の範囲内である。別段の言及のない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態は本発明の範囲内である。さらに、別段の言及のない限り、本明細書で示す構造は、1つまたは複数の同位体が富化された原子が存在することだけが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置き換えていること、あるいは、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置き換えていることを含み、本発明の構造を有する化合物は本発明の範囲内である。そうした化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして、あるいは、本発明による治療薬として有用である。いくつかの実施形態では、式I-aおよびI-bの R^1 基は1個または複数の重水素原子を含む。

30

40

【0044】

本明細書で用いる「不可逆性」または「不可逆的阻害剤」という用語は、実質的に非可逆的な仕方で標的タンパク質キナーゼと共有結合的に結合することができる阻害剤（すなわちある化合物）を指す。すなわち、可逆的阻害剤は標的タンパク質キナーゼと結合することができる（しかし、一般にそれと共有結合を形成することはできない）、したがって、標的タンパク質キナーゼから解離されることができるが、不可逆的阻害剤は、共有結合がいったん形成されたら、標的タンパク質キナーゼと実質的に結合したままとなる。不可逆的阻害剤は通常時間依存性を示し、それによって、阻害剤が酵素と接触している時間と共

50

に阻害の度合いが増大する。ある化合物が不可逆的阻害剤として作用するかどうかを特定する方法は当業者に公知である。そうした方法には、これらに限定されないが、タンパク質キナーゼ標的での化合物の阻害プロファイルの酵素動力学的解析、阻害剤化合物の存在下で修飾されたタンパク質薬物標的の質量分析の使用、「ウォッシュアウト」実験としても公知の不連続曝露、および酵素の共有結合性修飾を示すための放射性標識阻害剤などの標識化の使用、ならびに当業者に公知の他の方法が含まれる。

【0045】

当業者は、特定の反応性官能基が「弾頭」として作用することができることを理解されよう。本明細書で用いる「弾頭」または「弾頭基」という用語は、本発明の化合物上に存在する官能基であって、標的タンパク質の結合ポケット中に存在するアミノ酸残基（システイン、リシン、ヒスチジン、または共有結合的に修飾することができる他の残基など）と共有結合し、それによってタンパク質を不可逆的に阻害することができる官能基を指す。本明細書で定義し説明する $-L-Y$ 基が、タンパク質を共有結合的かつ不可逆的に阻害するためのそうした弾頭基を提供することを理解されよう。

【0046】

本明細書で用いる「阻害剤」という用語は、測定可能な親和力で標的タンパク質キナーゼと結合する、かつ／またはそれを阻害する化合物と定義される。特定の実施形態では、阻害剤は、約 $50 \mu M$ 未満、約 $1 \mu M$ 未満、約 $500 nM$ 未満、約 $100 nM$ 未満または約 $10 nM$ 未満の IC_{50} および／または結合定数を有する。

【0047】

本明細書で用いる「測定可能な親和力」および「測定可能な程度に阻害する (measurably inhibit)」という用語は、本発明の化合物またはその組成物、および ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC キナーゼおよび／または JAK3 の少なくとも1つを含む試料と、前記化合物およびその組成物の非存在下で ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC キナーゼおよび／または JAK3 の少なくとも1つを含む対応する試料との間の ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC キナーゼおよび／または JAK3 の少なくとも1つの活性の測定可能な変化を意味する。

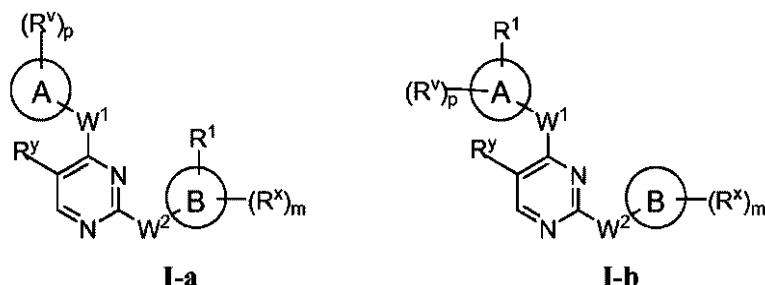
【0048】

3. 例示化合物の説明

一態様によれば、本発明は、式 I-a もしくは I-b の化合物

【0049】

【化4】



【0050】

(式中、

環 A は、フェニル、3～7員飽和もしくは部分的に不飽和の炭素環、8～10員二環式飽和、部分的に不飽和またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分的に不飽和の複素環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロ

アリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

環Bは、フェニル、3～7員飽和もしくは部分的に不飽和の炭素環、8～10員二環式飽和、部分的に不飽和またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和もしくは部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和もしくは部分的に不飽和の複素環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

R^1 基は $-L-Y$ であり；

10

Lは、共有結合または二価の $C_1 \sim 8$ 飽和もしくは不飽和の直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lの1、2または3個のメチレン単位は、任意選択でかつ独立に、シクロプロピレン、 $-NR-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-N=N-$ 、または $-C(=N_2)-$ で置き換えられており；

Yは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲンもしくはCNで任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～10員の単環式もしくは二環式飽和、部分的に不飽和またはアリール環であり、前記環は、 $-Q-Z$ 、オキソ、 NO_2 、ハロゲン、CNまたは $C_1 \sim 6$ 脂肪族から独立に選択される1～4個の基で置換されており；

20

Qは、共有結合、または二価の $C_1 \sim 6$ 飽和もしくは不飽和の、直鎖状または分岐状炭化水素鎖であり、Qの1個もしくは2個のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ で置き換えられており；

Zは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲンもしくはCNで任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；

R^y は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ ハロ脂肪族、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ または $-C(O)N(R)_2$ であり；

各R基は独立に、水素、あるいは $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員複素環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

30

W^1 および W^2 はそれぞれ独立に、共有結合または二価の $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、 W^1 または W^2 の1個のメチレン単位は、 $-NR^2-$ 、 $-N(R^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-N(R^2)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^2)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ で任意選択で置き換えられており；

R^2 は、水素、任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族もしくは $-C(O)R$ であるか；または、

R^2 と環A上の置換基はそれらの介在原子と一緒に、4～6員の部分的に不飽和もしくは芳香族縮合環を形成しているか；または、

40

R^2 と R^y はそれらの介在原子と一緒に、4～6員の飽和、部分的に不飽和もしくは芳香族縮合環を形成しており；

mおよびpは独立に0～4であり；

R^x および R^v は、 $-R$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_qOR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRSO_2R$ もしくは $-N(R)_2$ から独立に選択されるか；または、

環B上に同時に存在する場合、 R^x と R^1 はそれらの介在原子と一緒に、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～7員飽和、部

50

分的に不飽和またはアリール環を形成しており、前記環は、弾頭基、およびオキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ もしくは $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族から独立に選択される0～3個の基で置換されているか；または、

環A上に同時に存在する場合、 R^v と R^1 はそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～7員飽和、部分的に不飽和またはアリール環を形成しており、前記環は、弾頭基、およびオキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ もしくは $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族から独立に選択される0～3個の基で置換されている）または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0051】

10

上に一般的に定義したように、環Aは、フェニル、3～7員飽和もしくは部分的に不飽和の炭素環、8～10員二環式飽和、部分的に不飽和またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和または部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和または部分的に不飽和の複素環、あるいは、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基である。特定の実施形態では、環Aは任意選択で置換されたフェニル基である。いくつかの実施形態では、環Aは、任意選択で置換されたナフチル環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する二環式8～10員ヘテロアリール環である。特定の他の実施形態では、環Aは任意選択で置換された3～7員炭素環である。さらに他の実施形態では、環Aは、窒素、酸素またはイオウから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換された4～7員複素環である。

20

【0052】

特定の実施形態では、環Aは本明細書で定義されるように置換されている。いくつかの実施形態では、環Aは、ハロゲン、 R^o または $-(\text{CH}_2)_0\sim 4\text{OR}^o-$ もしくは $-\text{O}(\text{CH}_2)_0\sim 4\text{R}^o$ から独立に選択される1、2もしくは3個の基で置換されており、各 R^o は本明細書で定義される通りである。環A上の置換基の例には、Br、I、Cl、メチル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{OCH}_2$ フェニル、 $-\text{OCH}_2$ (フルオロフェニル)、または $-\text{OCH}_2$ ピリジルが含まれる。

30

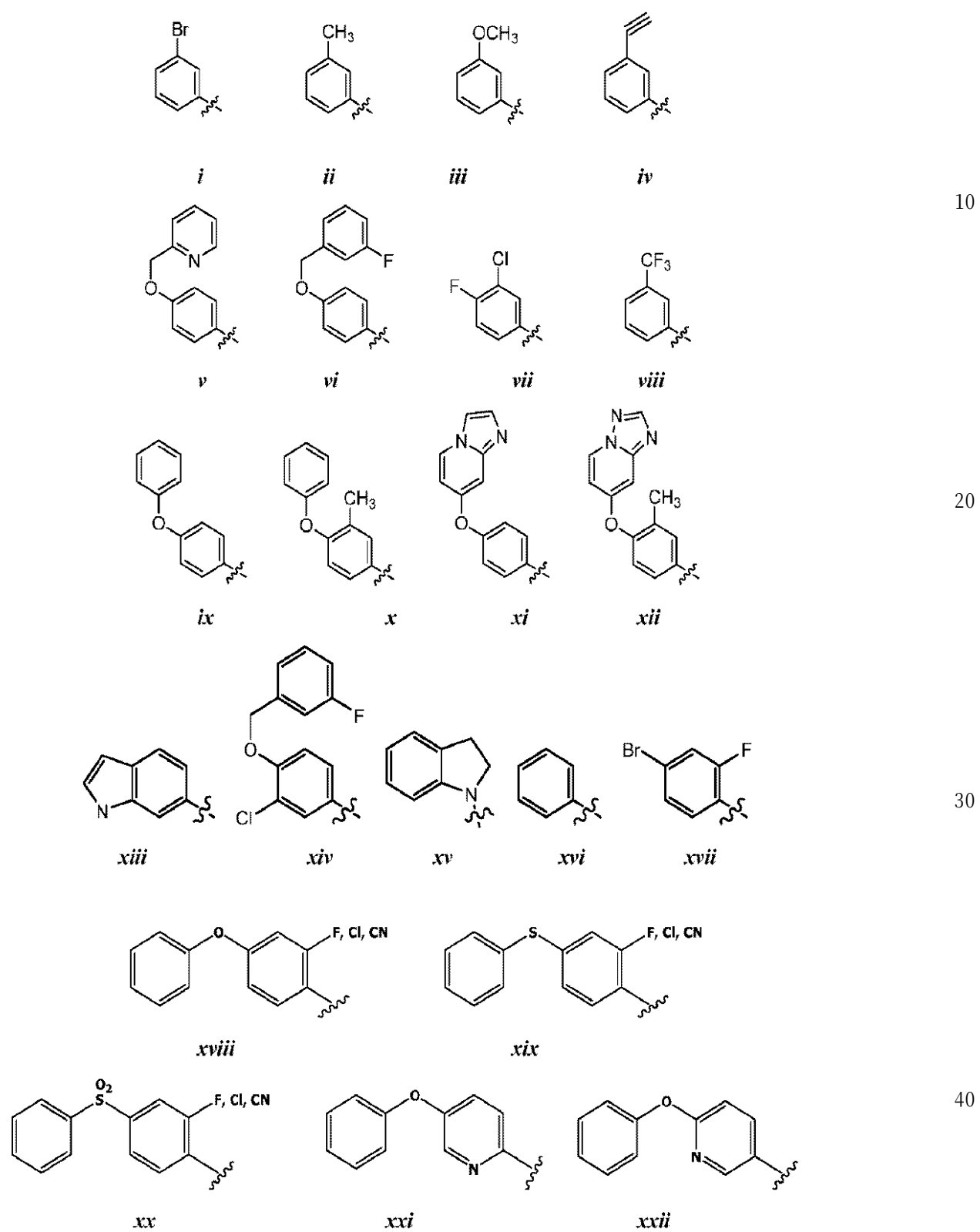
【0053】

環A基の例を表1に示す。

表1. 環A基の例

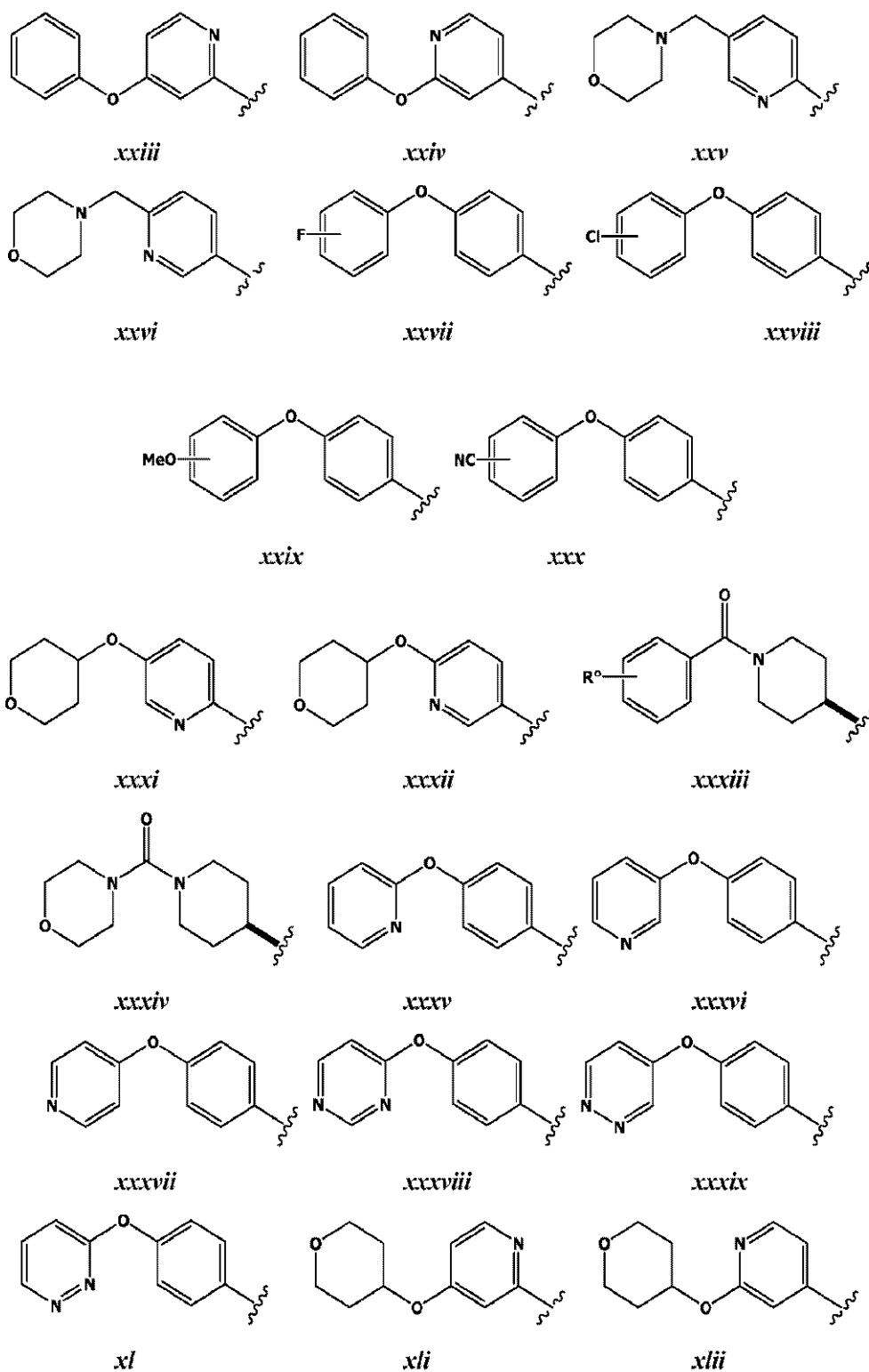
【0054】

【表 1 - 1】

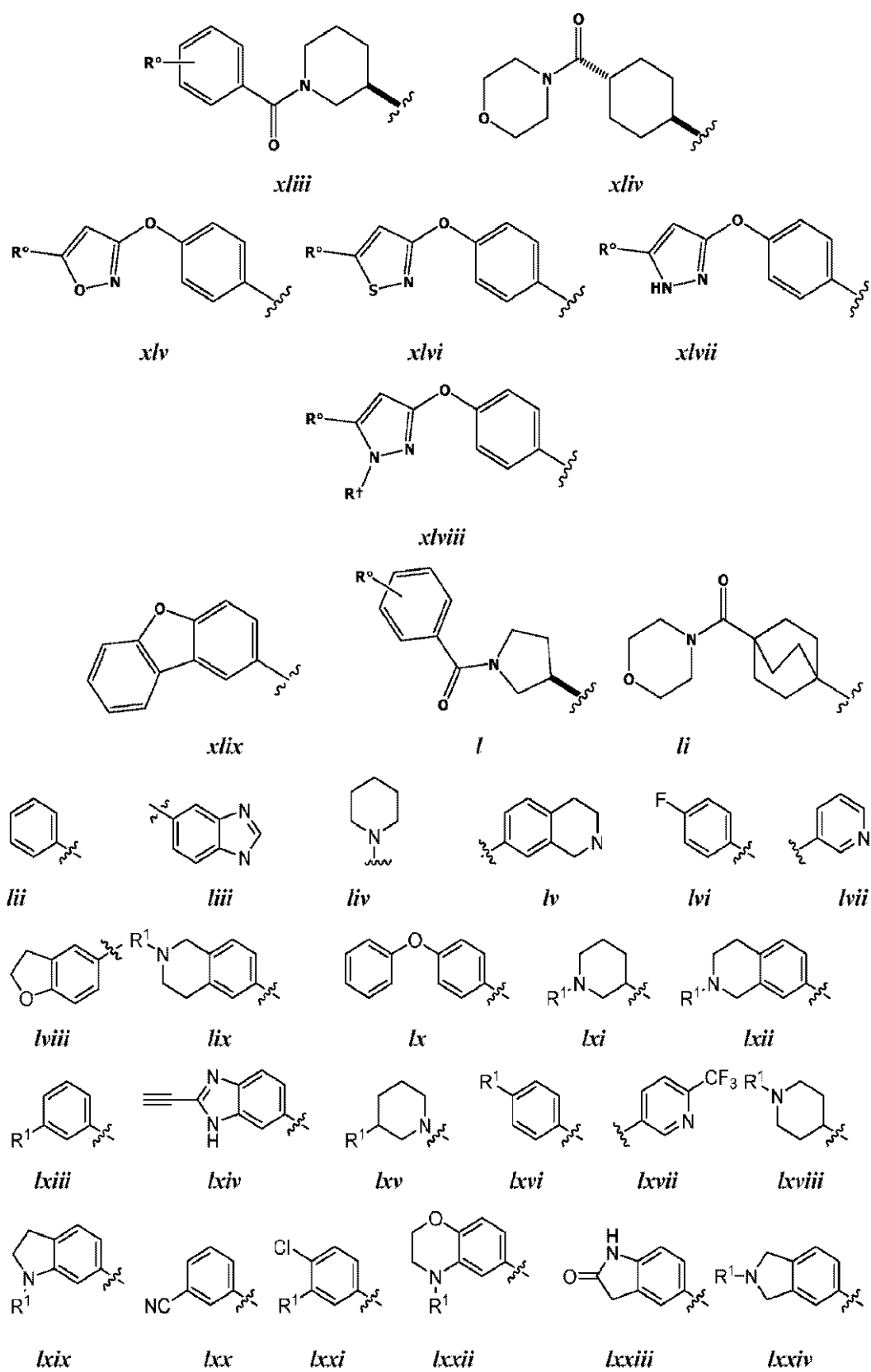


【 0 0 5 5 】

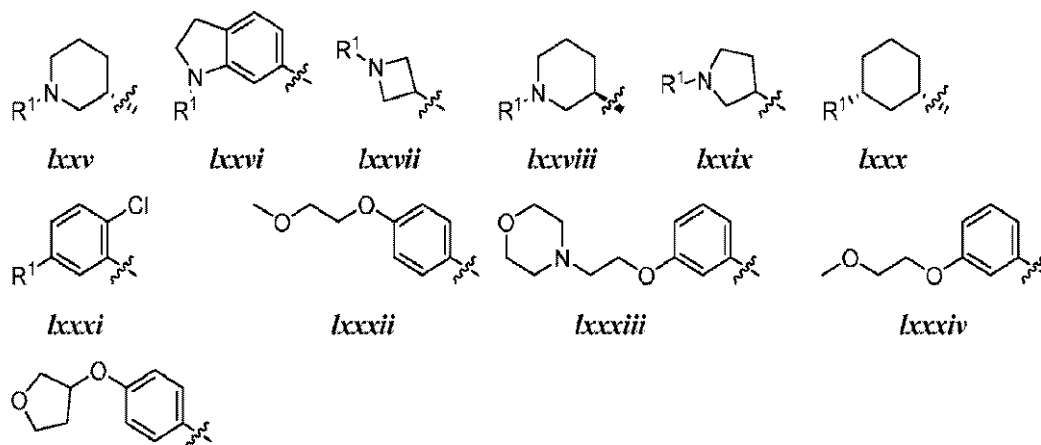
【表 1 - 2】



【表 1 - 3】



【表 1 - 4】



または *lxxxv*,

ここで、各 R° 、 R^+ および R^1 は上記に定義し、本明細書の部類および下位部類で説明する通りである。

【0058】

特定の実施形態では、環 A は、i、ii、iv、v、vi、vii、ix、xiv、xvi、lii、lxiii、lxxi、lxxiv、lxxvi、lxxviii および lxxx から選択される。

【0059】

上に一般的に定義したように、環 B は、フェニル、3～7 員飽和または部分的に不飽和の炭素環、8～10 員二環式飽和、部分的に不飽和またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和もしくは部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式飽和もしくは部分的に不飽和の複素環、あるいは、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基である。特定の実施形態では、環 B は任意選択で置換されたフェニル基である。いくつかの実施形態では、環 B は、任意選択で置換されたナフチル環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する二環式 8～10 員ヘテロアリール環である。特定の他の実施形態では、環 B は任意選択で置換された 3～7 員炭素環である。さらに他の実施形態では、環 B は、窒素、酸素またはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換された 4～7 員複素環である。

【0060】

いくつかの実施形態では、環 B はフェニルである。いくつかの実施形態では、環 B は 1～3 個の窒素を有する 6 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、環 B は、窒素、酸素またはイオウから独立に選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環である。

【0061】

いくつかの実施形態では、環 B は 1 個の窒素を有する 5～6 員飽和複素環である。いくつかの実施形態では、環 B は 1～3 個の窒素を有する 9～10 員二環式の部分的に飽和のヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、環 B は 1 個の窒素を有する 9～10 員二環式の部分的に飽和のヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、環 B は、1 個の窒素および酸素を有する 9～10 員二環式の部分的に飽和のヘテロアリール環である。

【0062】

いくつかの実施形態では、環 B は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、

イミダゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル (piperdiny l)、インドリニル、
 インダゾニルおよびイソインドリニルから選択される任意選択で置換された基である。

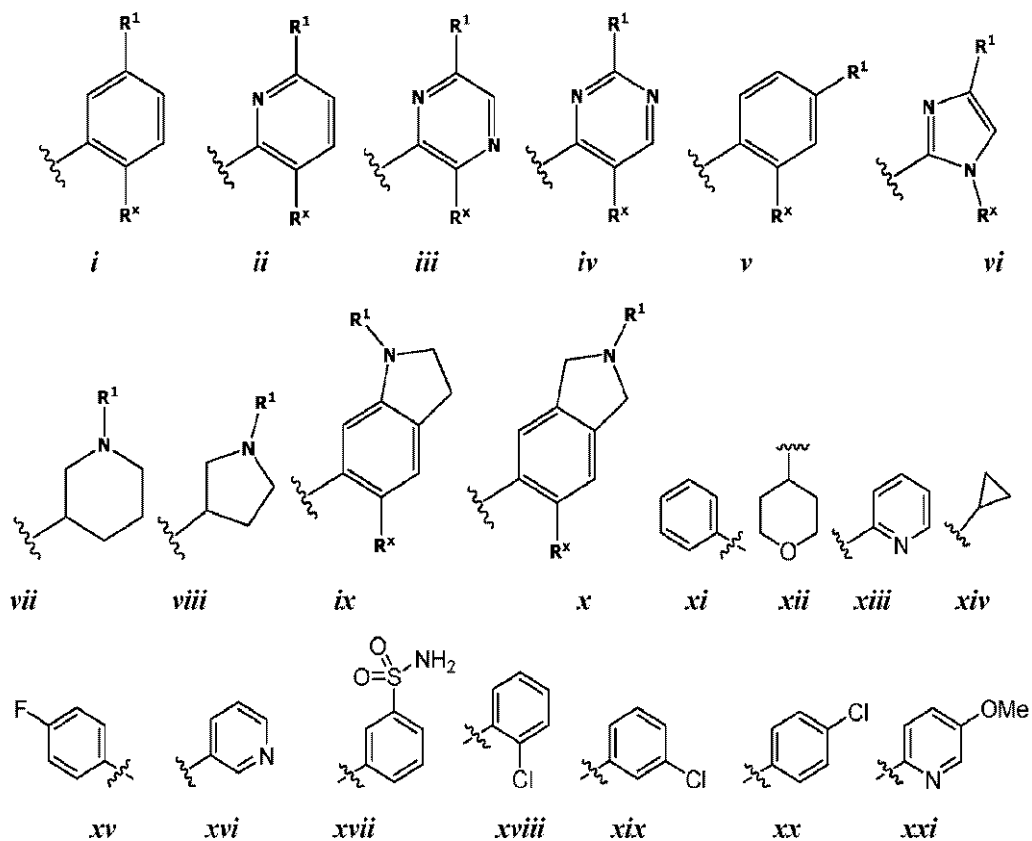
【 0 0 6 3 】

環 B 基の例を表 2 に示す。

表 2. 環 B 基

【 0 0 6 4 】

【 表 2 - 1 】



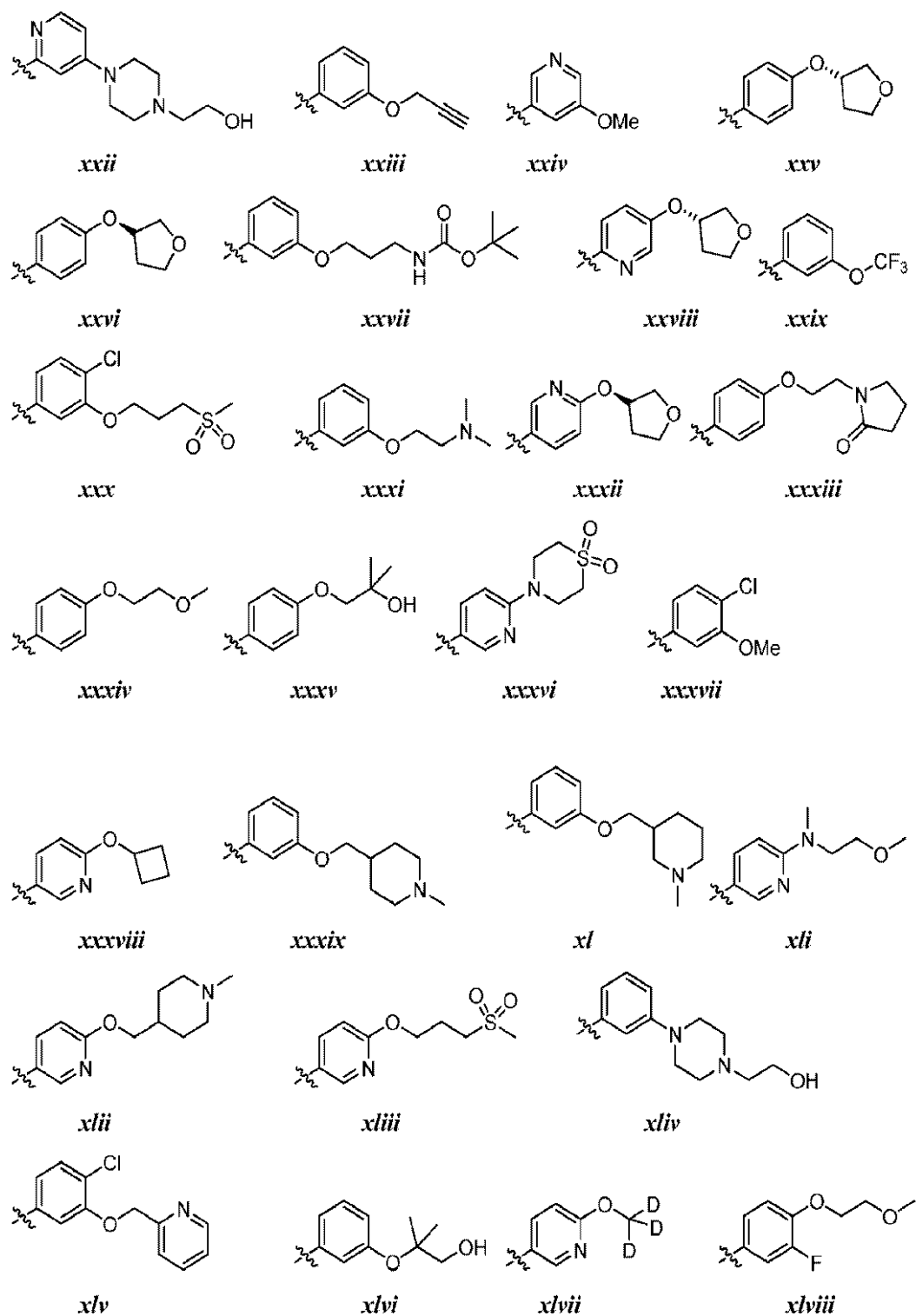
【 0 0 6 5 】

10

20

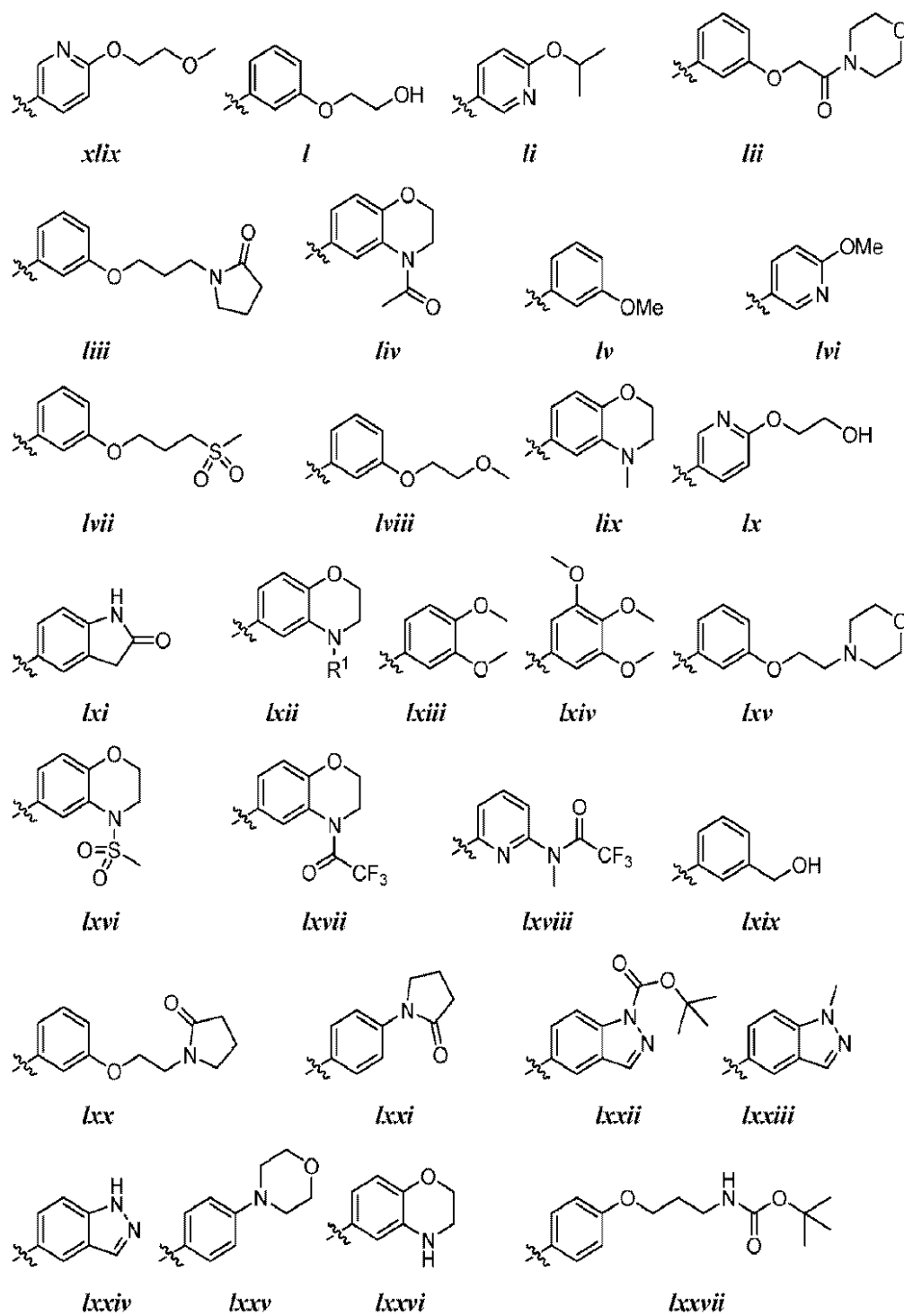
30

【表 2 - 2】



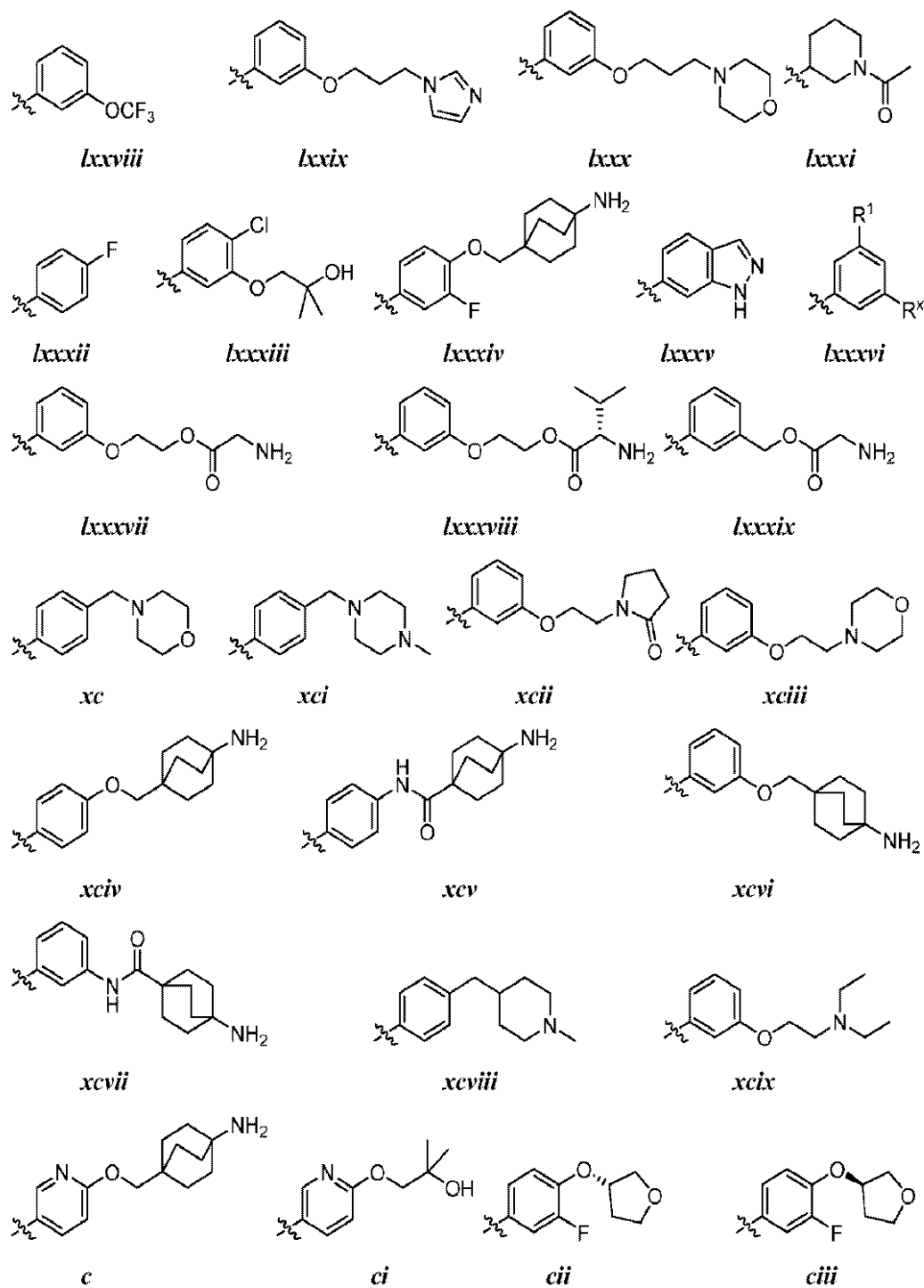
【 0 0 6 6 】

【表 2 - 3】



【 0 0 6 7 】

【表 2 - 4】



【 0 0 6 8 】

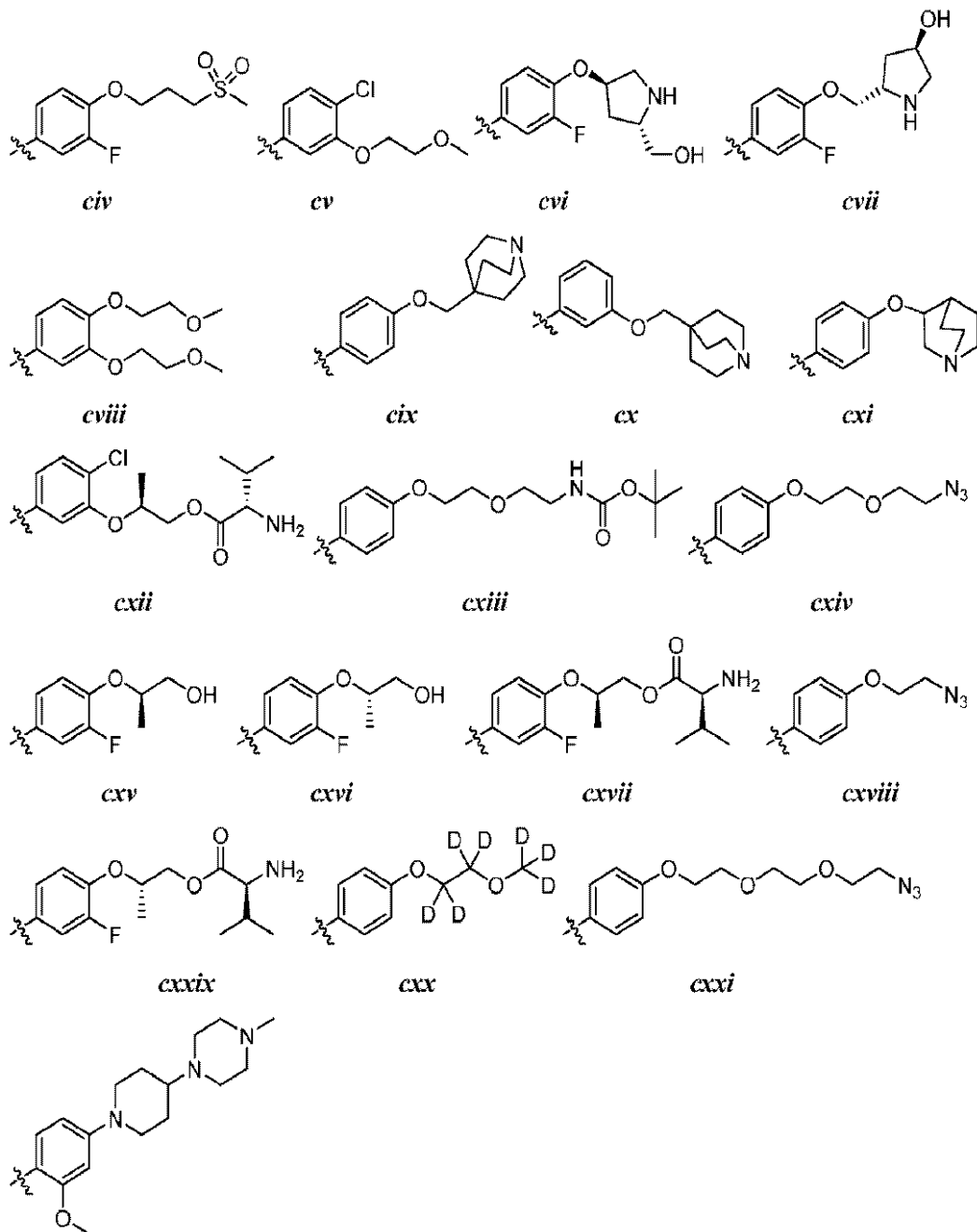
10

20

30

40

【表 2 - 5】



または *cxxii*,

ここで、各 R^1 および R^x は上記に定義し、本明細書の部類および下位部類で説明する通りである。

【0069】

特定の実施形態では、環 B は、*i*、*ii*、*iii*、*iv*、*v*、*ix*、*x*、*xi*、*xii*、*xvi*、*xvii*、*xix*、*xx*、*xxv*、*xxvi*、*xxxii*、*xxxiv*、*xxxv*、*xxxviii*、*xlii*、*xlvi*、*xlvi*、*lviii*、*lxiv*、*lxxviii*、*lxxxiii*、*lxxxvi*、*xciv*、*c*、*ci*、*cii*、*ciii*、*civ* および *cv* から選択される。

【0070】

いくつかの実施形態では、式 I の *m* 部分は 1、2、3 または 4 である。いくつかの実施形態では、*m* は 1 である。他の実施形態では、*m* は 0 である。

【0071】

いくつかの実施形態では、式 I の p 部分は 1、2、3 または 4 である。いくつかの実施形態では、p は 1 である。他の実施形態では、p は 0 である。

【0072】

上に一般的に定義したように、式 I の各 R^x 基は、 $-R$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_qOR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRSO_2R$ または $-N(R)_2$ から独立に選択され、q は 1～4 であるか、または、環 B 上に同時に存在する場合、 R^x と R^1 はそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素またはイオウから独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 5～7 員飽和、部分的に不飽和またはアリール環を形成しており、前記環は、弾頭基、およびオキソ、ハロ

10

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^x のそれぞれの例は、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_qOR$ 、またはハロゲンから独立に選択される。特定の実施形態では、 R^x は低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシまたはハロゲンである。 R^x 基の例には、メチル、メトキシ、メトキシエトキシおよびフルオロが含まれる。いくつかの実施形態では、 R^x は水素である。

【0074】

上に一般的に定義したように、式 I の各 R^y は、 $-R$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_qOR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRSO_2R$ または $-N(R)_2$ から独立に選択され、q は 1～4 であるか、または、環 A 上に同時に存在する場合、 R^y と R^1 はそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 5～7 員飽和、部分的に不飽和またはアリール環を形成しており、前記環は、弾頭基、およびオキソ、ハロゲン、CN もしくは $C_{1\sim6}$ 脂肪族から独立に選択される 0～3 個の基で置換されている。

20

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^y のそれぞれの例は、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_qOR$ またはハロゲンから独立に選択される。特定の実施形態では、 R^y は低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシまたはハロゲンである。 R^y 基の例には、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、メトキシエトキシおよびクロロが含まれる。いくつかの実施形態では、 R^y は水素である。

30

【0076】

いくつかの実施形態では、q 部分は 1、2、3 または 4 である。特定の実施形態では、q は 1 である。特定の他の実施形態では、q は 2 である。

【0077】

上に一般的に定義したように、 R^y は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ ハロ脂肪族、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ または $-C(O)N(R)_2$ であり、R は上記に定義し、本明細書で説明する通りである。特定の実施形態では、 R^y は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、低級アルキルまたは低級ハロアルキル、 $-C\equiv CR$ およびシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^y は $-OR$ 、 $-C(O)R$ または $-C(O)N(R)_2$ である。特定の実施形態では、 R^y は $-OCH_3$ である。特定の他の実施形態では、 R^y は $-C(O)CH_3$ である。さらに他の実施形態では、 R^y は $-C(O)NHR$ である。いくつかの実施形態では、 R^y は水素である。特定の実施形態では、 R^y はフッ素である。特定の他の実施形態では、 R^y はメチルである。

40

【0078】

上に一般的に定義したように、 W^1 および W^2 はそれぞれ独立に、共有結合または二価の $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、 W^1 または W^2 の 1 個のメチレン単位は任意選択で、 $-NR^2-$ 、 $-N(R^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-N(R^2)SO_2-$ 、

50

—SO₂N(R²)—、—O—、—C(O)—、—OC(O)—、—C(O)O—、—S—、—SO—または—SO₂—で置き換えられている。特定の実施形態では、W¹とW²は同じである。いくつかの実施形態では、W¹とW²は異なっている。

【0079】

いくつかの実施形態では、W¹は共有結合である。特定の実施形態では、W¹は二価のC₁~₃アルキレン鎖であり、W¹の1個のメチレン単位は任意選択で、—NR²—、—N(R²)C(O)—、—C(O)N(R²)—、—N(R²)SO₂—、—SO₂N(R²)—、—O—、—C(O)—、—OC(O)—、—C(O)O—、—S—、—SO—または—SO₂—で置き換えられている。特定の実施形態では、W¹は—C(=O)—、—NR²—、—S—または—O—である。いくつかの実施形態では、W¹は—NR₂—である。他の実施形態では、W¹は—O—である。特定の実施形態では、W¹は—NH—、—S—または—O—である。いくつかの実施形態では、W¹は—CH₂O—、—CH₂S—または—CH₂NH—である。いくつかの態様では、W¹は—OCH₂—、—SCH₂—、—NHCH₂—または—CH₂CH₂—である。

10

【0080】

特定の実施形態では、W²は共有結合である。いくつかの実施形態では、W²は二価のC₁~₃アルキレン鎖であり、W²の1個のメチレン単位は任意選択で、—NR²—、—N(R²)C(O)—、—C(O)N(R²)—、—N(R²)SO₂—、—SO₂N(R²)—、—O—、—C(O)—、—OC(O)—、—C(O)O—、—S—、—SO—または—SO₂—で置き換えられている。特定の実施形態では、W²は—C(=O)—、—NR²—、—S—または—O—である。いくつかの実施形態では、W²は—NR²—である。他の実施形態では、W²は—O—である。特定の実施形態では、W²は—NH—、—S—または—O—である。いくつかの実施形態では、W²は—CH₂O—、—CH₂S—または—CH₂NH—である。いくつかの態様では、W²は—OCH₂—、—SCH₂—、—NHCH₂—または—CH₂CH₂—である。

20

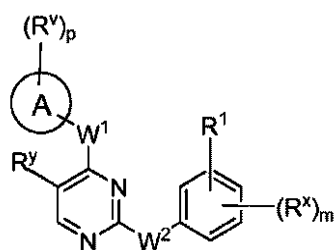
【0081】

いくつかの実施形態では、環Bはフェニルであり、したがって式II-aまたはII-bの化合物：

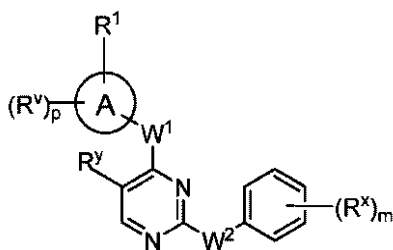
【0082】

【化5】

30



II-a



II-b

【0083】

または薬学的に許容されるその塩を形成する。ここで、環A、m、p、R^x、R^y、R^v、W¹、W²およびR¹のそれぞれは、上記に定義し、上記および本明細書の部類および下位部類で説明する通りである。

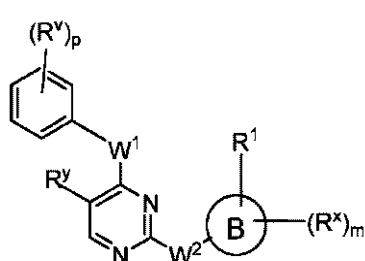
40

【0084】

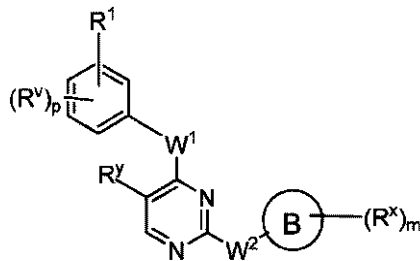
特定の実施形態では、環Aはフェニルであり、したがって式III-aまたはIII-bの化合物：

【0085】

【化 6】



III-a



III-b

10

【0086】

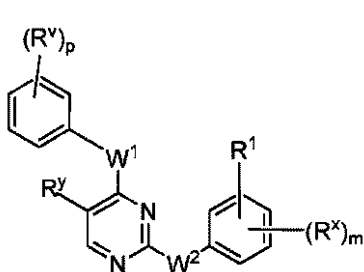
または薬学的に許容されるその塩を形成する。ここで、環 B、m、p、 R^x 、 R^y 、 R^v 、 W^1 、 W^2 および R^1 のそれぞれは、上記に定義し、上記および本明細書の部類および下位部類で説明する通りである。

【0087】

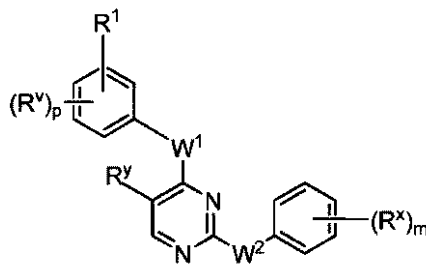
特定の実施形態では、環 A はフェニルであり、環 B はフェニルであり、したがって式 I V-a または I V-b の化合物：

【0088】

【化 7】



IV-a



IV-b

20

【0089】

または薬学的に許容されるその塩を形成する。ここで、m、p、 R^x 、 R^y 、 R^v 、 W^1 、 W^2 および R^1 のそれぞれは、上記に定義し、上記および本明細書の部類および下位部類で説明する通りである。

30

【0090】

上に一般的に定義したように、各 R^2 は独立に、水素、任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族もしくは $-C(O)R$ であるか、または R^2 と環 A 上の置換基はそれらの介在原子と一緒にあって、4～6 員の部分的に不飽和または芳香族縮合環を形成しているか、または R^2 と R^y はそれらの介在原子と一緒にあって、4～6 員の飽和、部分的に不飽和または芳香族縮合環を形成している。一態様によれば、 R^2 は水素である。他の態様によれば、 R^2 は $-C(O)R$ であり、R は任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族基である。

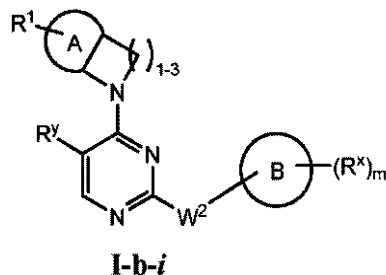
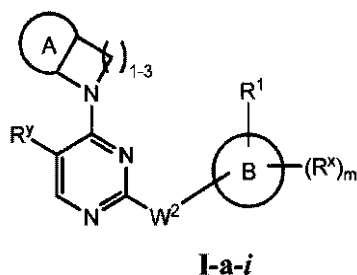
【0091】

いくつかの態様によれば、 R^2 と環 A 上の置換基はそれらの介在原子と一緒にあって、4～7 員飽和または部分的に不飽和の環を形成しており、したがって式 I-a-i または I-b-i の化合物：

40

【0092】

【化 8】



【0093】

または薬学的に許容されるその塩を形成する。ここで、環 A、 R^1 、 R^x および m のそれぞれは本明細書の部類および下位部類で説明する通りである。

【0094】

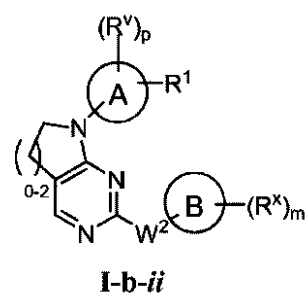
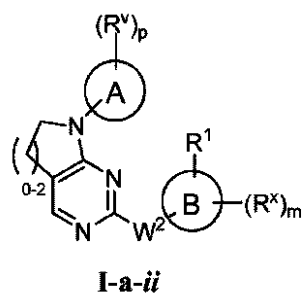
R^2 と環 A 上の置換基がそれらの介在原子と一緒にあって、4～7 員飽和または部分的に不飽和の環を形成する場合、当業者は、上記式 I-a-i および I-b-i の化合物形成と同様に、式 II-a、II-b、III-a、III-b、IV-a および IV-b の化合物は対応する化合物 II-a-i、II-b-i、III-a-i、III-b-i、IV-a-i および IV-b-i を形成することを理解されよう。

【0095】

いくつかの態様によれば、 R^2 と R^y はそれらの介在原子と一緒にあって、4～7 員の部分的に不飽和の環を形成しており、したがって式 I-a-i または I-b-i の化合物：

【0096】

【化 9】



【0097】

または薬学的に許容されるその塩を形成する。ここで、環 A、 R^1 、 R^x および m のそれぞれは上記に定義し、上記および本明細書の部類および下位部類で説明する通りである。

【0098】

R^2 と R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、4～7 員の部分的に不飽和の環を形成する場合、当業者は、上記式 I-a-ii および I-b-ii の化合物の形成と同様に、式 II-a、II-b、III-a、III-b、IV-a および IV-b の化合物は対応する化合物 II-a-ii、II-b-ii、III-a-ii、III-b-ii、IV-a-ii および IV-b-ii を形成することを理解されよう。

【0099】

上に一般的に定義したように、式 I および II の R^1 基は $-L-Y$ であり：

L は、共有結合または二価の $C_1 \sim 8$ 飽和もしくは不飽和の直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、L の 1、2 または 3 個のメチレン単位は、任意選択でかつ独立に、シクロプロピレン、 $-NR-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-N=N-$ 、または $-C(=N_2)-$ で置き換えられており；

Y は、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換さ

10

20

30

40

50

れた $C_1 \sim 6$ 脂肪族または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 10 員の単環式もしくは二環式飽和、部分的に不飽和またはアリール環であり、前記環は 1 ～ 4 個の R^e 基で置換されており；

各 R^e は独立に、 $-Q-Z$ 、オキソ、 NO_2 、ハロゲン、 CN 、適切な脱離基、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択され；

Q は、共有結合、または二価の $C_1 \sim 6$ 飽和もしくは不飽和の、直鎖状または分岐状炭化水素鎖であり、 Q の 1 個もしくは 2 個のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO-$ もしくは $-SO_2-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ または $-SO_2N(R)-$ で置き換えられており；

Z は、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。

【0100】

特定の実施形態では、 L は共有結合である。

【0101】

特定の実施形態では、 L は二価の $C_1 \sim 8$ 飽和または不飽和の直鎖状または分岐状炭化水素鎖である。特定の実施形態では、 L は $-CH_2-$ である。

【0102】

特定の実施形態では、 L は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-NH SO_2CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2OC(O)-$ または $-SO_2NH-$ である。

【0103】

いくつかの実施形態では、 L は二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状炭化水素鎖であり、 L は少なくとも 1 つの二重結合を有し、 L の 1 個または 2 個の追加のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ で置き換えられている。

【0104】

特定の実施形態では、 L は二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、 L は少なくとも 1 つの二重結合を有しており、 L の少なくとも 1 個のメチレン単位は、 $-C(O)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)O-$ で置き換えられており、 L の 1 もしくは 2 個の追加のメチレン単位は、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ で任意選択でかつ独立に置き換えられている。

【0105】

いくつかの実施形態では、 L は二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、 L は少なくとも 1 つの二重結合を有しており、 L の少なくとも 1 個のメチレン単位は $-C(O)-$ で置き換えられており、 L の 1 もしくは 2 個の追加のメチレン単位は、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ で任意選択でかつ独立に置き換えられている。

【0106】

上記で説明したように、特定の実施形態では、 L は二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、 L は少なくとも 1 つの二重結合を有する。当業者は、そうした二重結合が、炭化水素鎖骨格内に存在してもよく、また、それが骨格鎖の「外 (exo)」にあり、それによってアルキリデン基を形成していてもよいことを理解されよう。例を挙げると、アルキリデン分枝鎖を有するそうした L 基には $-CH_2C(=CH_2)CH_2-$ が含まれる。したがって、いくつかの実施形態では、 L は二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、 L は少なくとも 1 つのアルキリデニル二重結合を有する。 L 基の

10

20

30

40

50

例には、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2-$ が含まれる。

【0107】

特定の実施形態では、Lは二価の $\text{C}_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つの二重結合を有しており、Lの少なくとも1個のメチレン単位は $-\text{C}(\text{O})-$ で置き換えられている。特定の実施形態では、Lは、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ である。

10

【0108】

特定の実施形態では、Lは二価の $\text{C}_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つの二重結合を有しており、Lの少なくとも1個のメチレン単位は $-\text{OC}(\text{O})-$ で置き換えられている。

【0109】

いくつかの実施形態では、Lは二価の $\text{C}_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つの二重結合を有しており、Lの少なくとも1個のメチレン単位は $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ で置き換えられており、Lの1もしくは2個の追加のメチレン単位は、シクロプロピレン、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ で任意選択でかつ独立に置き換えられている。いくつかの実施形態では、Lは $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ である。

20

【0110】

特定の実施形態では、Lは、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$ または $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})$ シクロプロピレンであり、各Rは独立に、水素であるかまたは任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族である。

30

【0111】

特定の実施形態では、Lは、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ または $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ シクロプロピレンである。

40

【0112】

いくつかの実施形態では、Lは二価の $\text{C}_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つの三重結合を有する。特定の実施形態では、Lは二価の $\text{C}_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つの三重結合を有し、Lの1もしくは2個の追加のメチレン単位は、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ で任意選択でかつ独立に置き換えられている。いくつかの実施形態では

50

、Lは少なくとも1つの三重結合を有し、Lの少なくとも1個のメチレン単位は $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ または $-O-$ で置き換えられている。

【0113】

L基の例には、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2N$ (イソプロピル) $-$ 、 $-NHC(O)C\equiv CCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C\equiv CCH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)C\equiv C-$ 、 $-C(O)C\equiv C-$ または $-CH_2OC(=O)C\equiv C-$ が含まれる。

【0114】

特定の実施形態では、Lは二価の $C_2\sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lの1個のメチレン単位はシクロプロピレンで置き換えられており、Lの1もしくは2個の追加のメチレン単位は、 $-C(O)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ または $-SO_2N(R)-$ で独立に置き換えられている。L基の例には、 $-NHC(O)-$ シクロプロピレン $-SO_2-$ および $-NHC(O)-$ シクロプロピレン $-$ が含まれる。

【0115】

上記に一般的に定義したように、Yは、水素であるか、オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～10員の単環式もしくは二環式の飽和環、部分的に不飽和な環またはアリール環であり、前記環は1～4個の R^e 基で置換されており、各 R^e は、 $-Q-Z$ 、オキソ、 NO_2 、ハロゲン、CN、適切な脱離基または $C_1\sim 6$ 脂肪族から独立に選択され、Qは、共有結合であるかまたは二価の $C_1\sim 6$ 飽和もしくは不飽和の、直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり、Qの1もしくは2個のメチレン単位は、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ または $-SO_2N(R)-$ で任意選択でかつ独立に置き換えられており；Zは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族である。

【0116】

特定の実施形態では、Yは水素である。

【0117】

特定の実施形態では、Yは、オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、Yは、オキソ、ハロゲン、 NO_2 またはCNで任意選択で置換された $C_2\sim 6$ アルケニルである。他の実施形態では、Yはオキソ、ハロゲン、 NO_2 またはCNで任意選択で置換された $C_2\sim 6$ アルキニルである。いくつかの実施形態では、Yは $C_2\sim 6$ アルケニルである。他の実施形態では、Yは $C_2\sim 4$ アルキニルである。

【0118】

他の実施形態では、Yはオキソ、ハロゲン、 NO_2 またはCNで置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。そうしたY基には、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CN$ および $-CH_2NO_2$ が含まれる。

【0119】

特定の実施形態では、Yは、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和3～6員単環であり、Yは1～4個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。

【0120】

いくつかの実施形態では、Yは、酸素または窒素から選択される1個のヘテロ原子を有する飽和3～4員複素環であり、前記環は1～2個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。そうした環の例はエポキシドおよびオキセタン環であり、各環は1～2個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。

10

20

30

40

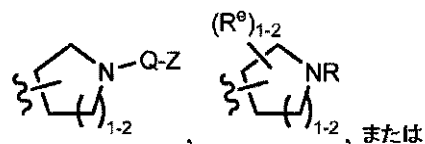
50

【0121】

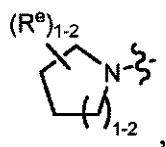
他の実施形態では、Yは、酸素または窒素から選択される1～2個のヘテロ原子を有する飽和5～6員複素環であり、前記環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。そうした環には、ピペリジンおよびピロリジンが含まれ、各環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。特定の実施形態では、Yは、

【0122】

【化10】



10



【0123】

であり、但し、各R、Q、ZおよびR^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。

20

【0124】

いくつかの実施形態では、Yは飽和3～6員炭素環であり、前記環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。特定の実施形態では、Yは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、各環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。特定の実施形態では、Yは、

【0125】

【化11】



30

【0126】

であり、但し、R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。特定の実施形態では、Yは、ハロゲン、CNまたはNO₂で任意選択で置換されたシクロプロピルである。

【0127】

特定の実施形態では、Yは、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の3～6員単環であり、前記環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。

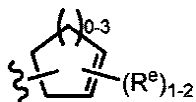
【0128】

40

いくつかの実施形態では、Yは部分的に不飽和の3～6員炭素環であり、前記環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。いくつかの実施形態では、Yは、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルであり、各環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。特定の実施形態では、Yは、

【0129】

【化 1 2】



【0 1 3 0】

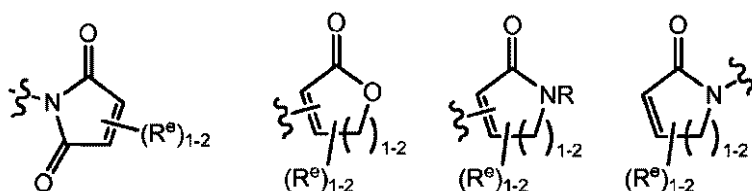
であり、但し、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。

【0 1 3 1】

特定の実施形態では、Yは、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の4～6員複素環であり、前記環は1～4個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。特定の実施形態では、Yは、

【0 1 3 2】

【化 1 3】



【0 1 3 3】

から選択される。但し、各 R および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。

【0 1 3 4】

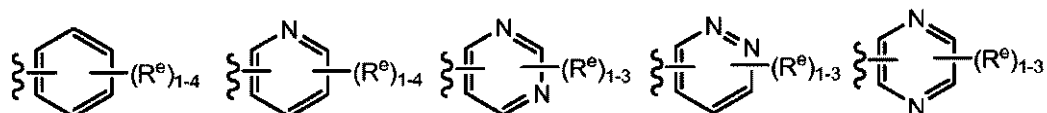
特定の実施形態では、Yは0～2個の窒素を有する6員芳香環であり、前記環は1～4個の R^e 基で置換されており、各 R^e 基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。特定の実施形態では、Yは、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、各環は1～4個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。

【0 1 3 5】

いくつかの実施形態では、Yは：

【0 1 3 6】

【化 1 4】



【0 1 3 7】

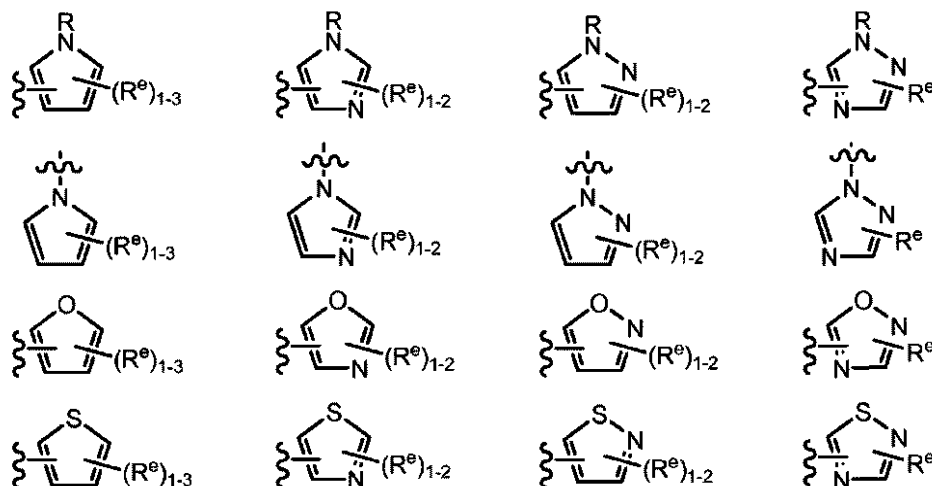
から選択され、但し、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。

【0 1 3 8】

他の実施形態では、Yは、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリアル環であり、前記環は1～3個の R^e 基で置換されており、各 R^e 基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。いくつかの実施形態では、Yは、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員の部分的に不飽和な環またはアリアル環であり、前記環は1～4個の R^e 基で置換されており、各 R^e 基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。そうした環の例は、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、フラニル、チエニル、トリアゾール、チアジアゾールおよびオキサジアゾールであり、各環は1～3個の R^e 基で置換されており、各 R^e 基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。特定の実施形態では、Yは、

【0139】

【化15】



10

【0140】

から選択される。但し、各 R および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。

【0141】

特定の実施形態では、Y は、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環式の飽和環、部分的に不飽和な環またはアリール環であり、前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。他の態様によれば、Y は、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 9～10 員の二環式の部分的に不飽和な環またはアリールの環であり、前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。そうした二環の例には、2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾールが含まれ、前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである。

20

【0142】

上記に一般的に定義したように、各 R^e 基は、-Q-Z、オキソ、NO₂、ハロゲン、CN、適切な脱離基、またはオキソ、ハロゲン、NO₂ もしくは CN で任意選択で置換された C₁～₆ 脂肪族から独立に選択され、Q は、共有結合であるかまたは二価の C₁～₆ 飽和もしくは不飽和の、直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり、Q の 1 もしくは 2 個のメチレン単位は、-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-、または-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-または-SO₂N(R)-で任意選択でかつ独立に置き換えられており；Z は、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、NO₂ もしくは CN で任意選択で置換された C₁～₆ 脂肪族である。

30

【0143】

特定の実施形態では、R^e は、オキソ、ハロゲン、NO₂ もしくは CN で任意選択で置換された C₁～₆ 脂肪族である。他の実施形態では、R^e は、オキソ、NO₂、ハロゲンまたは CN である。

40

【0144】

いくつかの実施形態では、R^e は -Q-Z であり、Q は共有結合であり、Z は水素（すなわち、R^e は水素である）である。他の実施形態では、R^e は -Q-Z であり、Q は、二価の C₁～₆ 飽和もしくは不飽和の、直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり、Q の 1 もしくは 2 個のメチレン単位は、-NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-S-、-O-、-C(O)-、-SO-または-SO₂-で任意選択でかつ独立に置き換えられている。他の実施形態では、Q は、少なくとも 1 つの二重結合を有する二価の C₂

50

～₆直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Qの1もしくは2個のメチレン単位は、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ で任意選択でかつ独立に置き換えられている。特定の実施形態では、R^e基のZ部分は水素である。いくつかの実施形態では、 $-\text{Q}-\text{Z}$ は、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ または $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ である。

【0145】

特定の実施形態では、各R^eは、オキソ、 NO_2 、 CN 、フルオロ、クロロ、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ または $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ から独立に選択される。

10

【0146】

特定の実施形態では、R^eは、適切な脱離基、すなわち、求核置換を施される基である。「適切な脱離(基)」は、対象システインのチオール部分などの所望の取り込まれる化学部分によって容易に置換される化学基である。適切な脱離基は当技術分野で周知である。例えば、「Advanced Organic Chemistry」、Jerry March、5th Ed.、351～357頁、John Wiley and Sons、N. Y.を参照されたい。そうした脱離基には、これらに限定されないが、ハロゲン、アルコキシ、スルホニルオキシ、任意選択で置換されたアルキルスルホニルオキシ、任意選択で置換されたアルケニルスルホニルオキシ、任意選択で置換されたアリールスルホニルオキシ、アシルおよびジアゾニウム部分が含まれる。適切な脱離基の例には、クロロ、ヨード、ブロモ、フルオロ、アセトキシ、メタンスルホニルオキシ(メシルオキシ)、トシルオキシ、トリフリルオキシ、ニトロフェニルスルホニルオキシ(ノシルオキシ)およびプロモフェニルスルホニルオキシ(プロシルオキシ)が含まれる。

20

【0147】

特定の実施形態では、 $-\text{L}-\text{Y}$ の以下の実施形態および組合せが適用される：

(a) Lは、二価の $\text{C}_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つの二重結合を有しており、Lの1もしくは2個の追加のメチレン単位は、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、シクロプロピレン、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ で任意選択でかつ独立に置き換えられており；Yは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族であるか；または、

30

(b) Lは、二価の $\text{C}_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つの二重結合を有しており、Lの少なくとも1個のメチレン単位は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ で置き換えられており、Lの1もしくは2個の追加のメチレン単位は、シクロプロピレン、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ で任意選択でかつ独立に置き換えられており；Yは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族であるか；または、

40

(c) Lは、二価の $\text{C}_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つの二重結合を有しており、Lの少なくとも1個のメチレン単位は $-\text{C}(\text{O})-$ で置き換えられており、Lの1もしくは2個の追加のメチレン単位は、シクロプロピレン、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ で任意選択でかつ独立に置き換えられており；Yは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族であるか；または、

(d) Lは、二価の $\text{C}_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つの二重結合を有しており、Lの少なくとも1個のメチレン単位は $-\text{C}(\text{O})-$ で置き換えられており；Yは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任

50

意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であるか：または、

(e) Lは、二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つの二重結合を有しており、Lの少なくとも1個のメチレン単位は $-OC(O)-$ で置き換えられており；Yは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であるか：または、

(f) Lは、 $-NRC(O)CH=CH-$ 、 $-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NRC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-CH_2NRC(O)CH=CH-$ 、 $-NRSO_2CH=CH-$ 、 $-NRSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NRC(O)(C=N_2)-$ 、 $-NRC(O)(C=N_2)C(O)-$ 、 $-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NRSO_2CH=CH-$ 、 $-NRSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NRC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-NRC(O)C(=CH_2)CH_2-$ 、 $-CH_2NRC(O)-$ 、 $-CH_2NRC(O)CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2NRC(O)-$ または $-CH_2NRC(O)$ シクロプロピレンであり；RはHまたは任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；Yは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であるか：または、

(g) Lは、 $-NHC(O)CH=CH-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NHC(O)(C=N_2)-$ 、 $-NHC(O)(C=N_2)C(O)-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHSO_2CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)-$ または $-CH_2NHC(O)$ シクロプロピレンであり；Yは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であるか：または、

(h) Lは、二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つのアルキリデニル二重結合を有し、Lの少なくとも1個のメチレン単位は、 $-C(O)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)O-$ で置き換えられており、Lの1もしくは2個の追加のメチレン単位は、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ で任意選択でかつ独立に置き換えられており；Yは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であるか：または、

(i) Lは、二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lは少なくとも1つの三重結合を有し、Lの1もしくは2個の追加のメチレン単位は、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)O-$ で任意選択でかつ独立に置き換えられており、Yは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であるか：または、

(j) Lは、 $-C \equiv C-$ 、 $-C \equiv CCH_2N$ (イソプロピル) $-$ 、 $-NHC(O)C \equiv CCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-CH_2-$ 、 $-C \equiv CCH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)C \equiv C-$ 、 $-C(O)C \equiv C-$ または $-CH_2OC(=O)C \equiv C-$ であり；Yは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であるか：または、

(k) Lは、二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lの1個のメチレン単位はシクロプロピレンで置き換えられており、Lの1もしくは2個の追加のメチレン単位は、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)O-$ で独立に置き換えられており；Yは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくはCNで任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であるか：または、

(l) Lは共有結合であり、Yは：

10

20

30

40

50

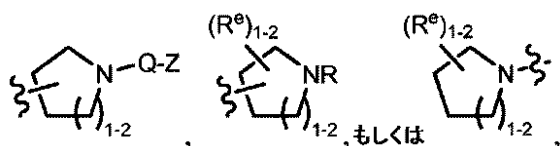
- (i) オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル；
 (ii) オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル；または
 (iii) オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル；または
 (iv) 酸素もしくは窒素から選択される 1 個のヘテロ原子を有する飽和 3～4 員複素環（前記環は 1～2 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または
 (v) 酸素もしくは窒素から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する飽和 5～6 員複素環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

10

(vi)

【0148】

【化16】



【0149】

（但し、各 R 、 Q 、 Z および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）

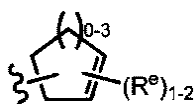
20

- (vii) 飽和 3～6 員炭素環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または
 (viii) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の 3～6 員単環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または
 (ix) 部分的に不飽和の 3～6 員炭素環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

(x)

【0150】

【化17】



【0151】

（但し、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

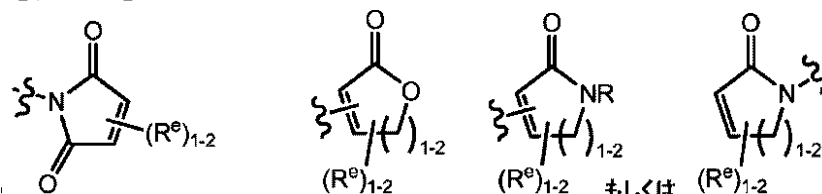
- (xi) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の 4～6 員複素環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

(xii)

40

【0152】

【化18】



【0153】

（但し、各 R および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

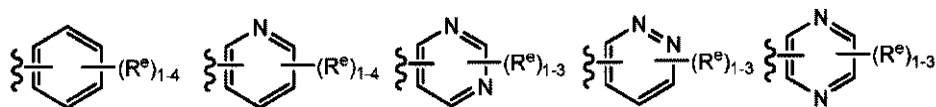
50

(x i i i) 0～2個の窒素有する6員芳香環（前記環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^e基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

(x i v)

【0154】

【化19】



【0155】

10

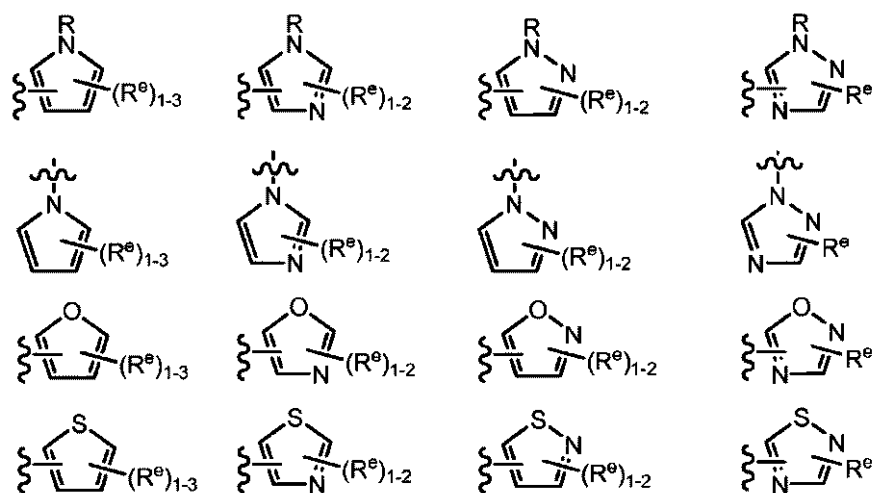
（但し、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

(x v) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール環（前記環は1～3個のR^e基で置換されており、各R^e基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

(x v i)

【0156】

【化20】



20

30

【0157】

（但し、各RおよびR^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

(x v i i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式の飽和環、部分的に不飽和な環またはアリール環（前記環は1～4個のR^e基で置換されており、R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；

から選択されるか、

(m) Lは-C(O)-であり、Yは：

40

(i) オキソ、ハロゲン、NO₂もしくはCNで置換されたC₁～₆アルキル；または

(i i) オキソ、ハロゲン、NO₂もしくはCNで任意選択で置換されたC₂～₆アルケニル；または

(i i i) オキソ、ハロゲン、NO₂もしくはCNで任意選択で置換されたC₂～₆アルキニル；または

(i v) 酸素もしくは窒素から選択される1個のヘテロ原子を有する飽和3～4員複素環（前記環は1～2個のR^e基で置換されており、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

(v) 酸素もしくは窒素から選択される1～2個のヘテロ原子を有する飽和5～6員複素環（前記環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書

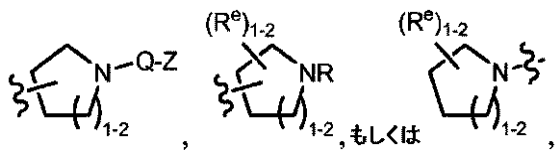
50

で説明する通りである) ; または

(v i)

【0158】

【化21】



【0159】

(但し、各R、Q、ZおよびR^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(v i i) 飽和3～6員炭素環(前記環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

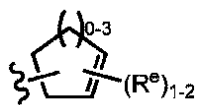
(v i i i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の3～6員単環(前記環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(i x) 部分的に不飽和の3～6員炭素環(前記環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(x)

【0160】

【化22】



【0161】

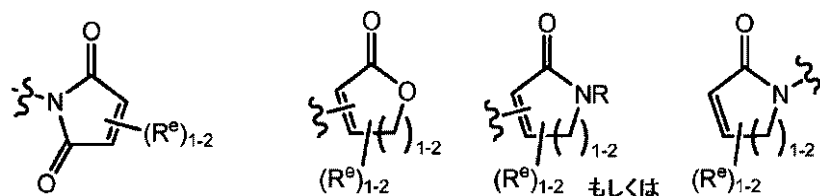
(但し、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(x i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の4～6員複素環(前記環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(x i i)

【0162】

【化23】



【0163】

(但し、各RおよびR^eは上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または
(x i i i) 0～2個の窒素を有する6員芳香環(前記環は1～4個のR^e基で置換されており、各R^e基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(x i v)

【0164】

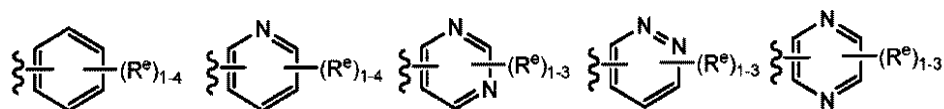
10

20

30

40

【化 2 4】



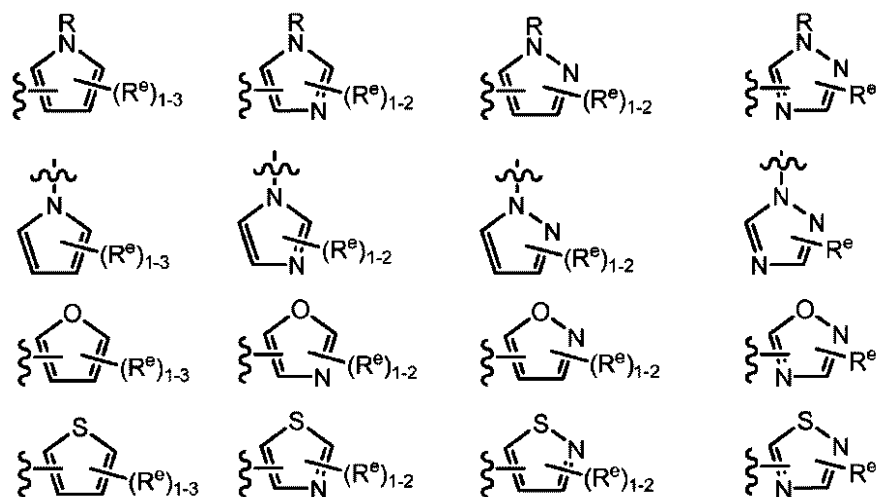
【0165】

(但し、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または
(xv) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリアル環 (前記環は 1~3 個の R^e 基で置換されており、各 R^e 基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(xvi)

【0166】

【化 2 5】



【0167】

(但し、各 R および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または、

(xvii) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0~3 個のヘテロ原子を有する 8~10 員の二環式の飽和環、部分的に不飽和の環またはアリアル環 (前記環は 1~4 個の R^e 基で置換されており、 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ;

から選択されるか、

(n) L は $-N(R)C(O)-$ であり、 Y は :

(i) オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で置換された C_{1-6} アルキル ; または

(ii) オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された C_{2-6} アルケニル ; または

(iii) オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された C_{2-6} アルキニル ; または

(iv) 酸素もしくは窒素から選択される 1 個のヘテロ原子を有する飽和 3~4 員複素環 (前記環は 1~2 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(v) 酸素もしくは窒素から選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する飽和 5~6 員複素環 (前記環は 1~4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(vi)

【0168】

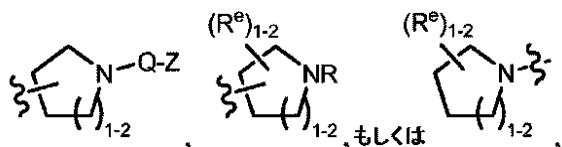
10

20

30

40

【化 2 6】



【0169】

(但し、各 R、Q、Z および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(v i i) 飽和 3 ~ 6 員炭素環 (前記環は 1 ~ 4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は 10
上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

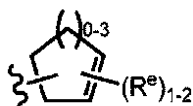
(v i i i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の 3 ~ 6 員単環 (前記環は 1 ~ 4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(i x) 部分的に不飽和の 3 ~ 6 員炭素環 (前記環は 1 ~ 4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(x)

【0170】

【化 2 7】



20

【0171】

(但し、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

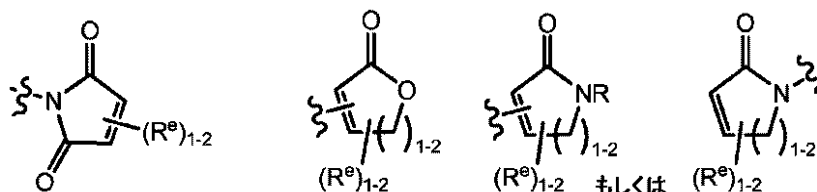
(x i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の 4 ~ 6 員複素環 (前記環は 1 ~ 4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(x i i)

【0172】

30

【化 2 8】



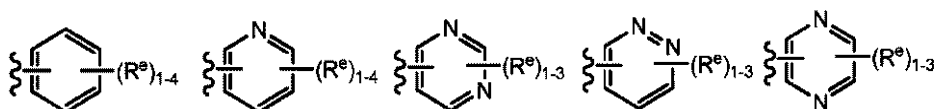
【0173】

(但し、各 R および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または (x i i i) 0 ~ 2 個の窒素を有する 6 員芳香環 (前記環は 1 ~ 4 個の R^e 基で置換され 40
ており、各 R^e 基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(x i v)

【0174】

【化 2 9】



【0175】

(但し、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

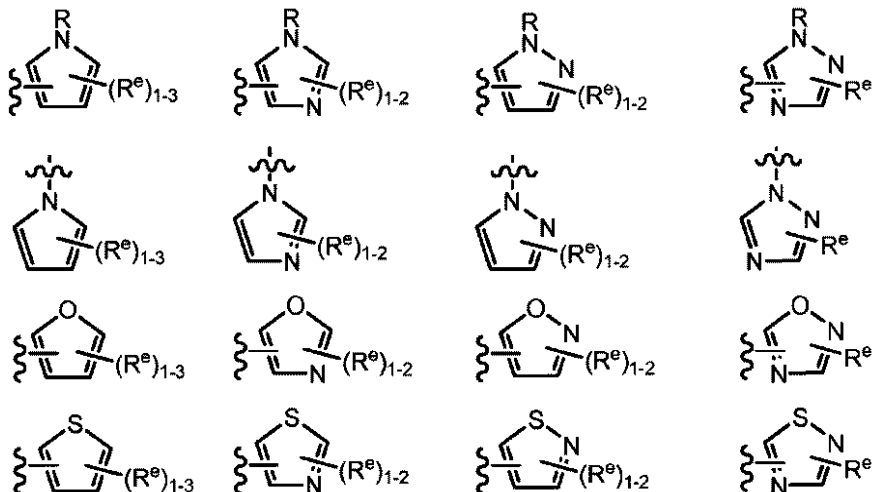
50

(x v) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環（前記環は 1～3 個の R^e 基で置換されており、各 R^e 基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

(x v i)

【0176】

【化30】



10

20

【0177】

（但し、各 R および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

(x v i i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環式の飽和環、部分的に不飽和な環またはアリール環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；

から選択されるか、

(o) L は、二価の C_{1-8} 飽和もしくは不飽和の、直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり；Y は：

30

(i) オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で置換された C_{1-6} アルキル；

(i i) オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された C_{2-6} アルケニル；または

(i i i) オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された C_{2-6} アルキニル；または

(i v) 酸素もしくは窒素から選択される 1 個のヘテロ原子を有する飽和 3～4 員複素環（前記環は 1～2 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

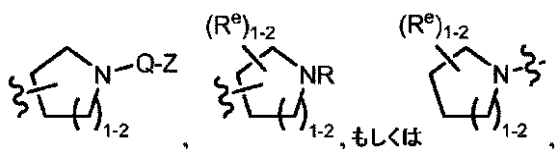
(v) 酸素もしくは窒素から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する飽和 5～6 員複素環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

40

(v i)

【0178】

【化31】



【0179】

50

(但し、各 R、Q、Z および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(v i i) 飽和 3~6 員炭素環 (前記環は 1~4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(v i i i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0~3 個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の 3~6 員単環 (前記環は 1~4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

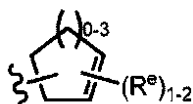
(i x) 部分的に不飽和の 3~6 員炭素環 (前記環は 1~4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(x)

10

【0180】

【化32】



【0181】

(但し、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

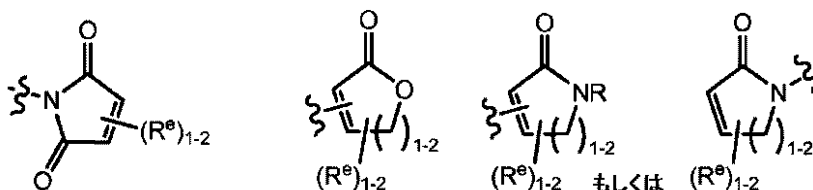
(x i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の 4~6 員複素環 (前記環は 1~4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

20

(x i i)

【0182】

【化33】



30

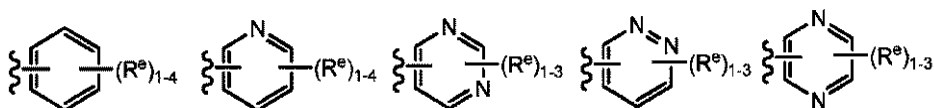
【0183】

(但し、各 R および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または (x i i i) 0~2 個の窒素を有する 6 員芳香環 (前記環は 1~4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e 基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(x i v)

【0184】

【化34】



40

【0185】

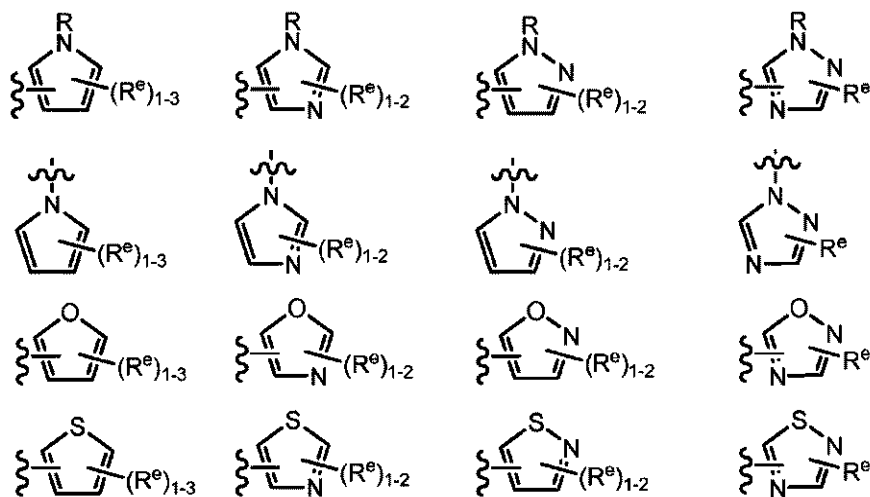
(但し、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(x v) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリアル環 (前記環は 1~3 個の R^e 基で置換されており、各 R^e 基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(x v i)

【0186】

【化 3 5】



10

【0187】

(但し、各 R および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または、(x v i i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式の飽和環、部分的に不飽和な環またはアリール環 (前記環は 1 ~ 4 個の R^e 基で置換されており、 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである)

20

から選択されるか、

(p) L は、共有結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ または $-\text{SO}_2\text{NH}-$ であり ; Y は、

(i) オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル ; または

(i i) オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル ; または

(i i i) オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル ; または

30

(i v) 酸素もしくは窒素から選択される 1 個のヘテロ原子を有する飽和 3 ~ 4 員複素環 (前記環は 1 ~ 2 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

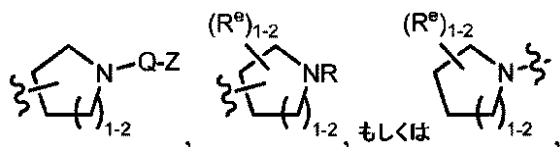
(v) 酸素もしくは窒素から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する飽和 5 ~ 6 員複素環 (前記環は 1 ~ 4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(v i)

【0188】

【化 3 6】

40



【0189】

(但し、各 R、Q、Z および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(v i i) 飽和 3 ~ 6 員炭素環 (前記環は 1 ~ 4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(v i i i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有

50

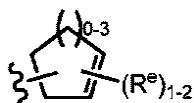
する部分的に不飽和の 3～6 員単環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

（ix）部分的に不飽和の 3～6 員炭素環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

（x）

【0190】

【化37】



10

【0191】

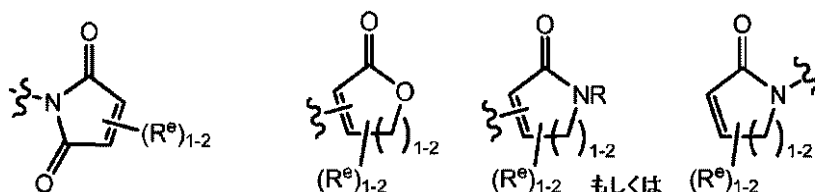
（但し、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

（xi）窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の 4～6 員複素環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

（xii）

【0192】

【化38】



20

【0193】

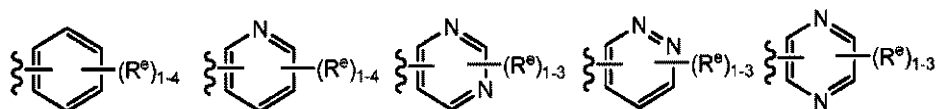
（但し、各 R および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

（xiii）0～2 個の窒素を有する 6 員芳香環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されており、各 R^e 基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

（xiv）

【0194】

【化39】



30

【0195】

（但し、各 R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

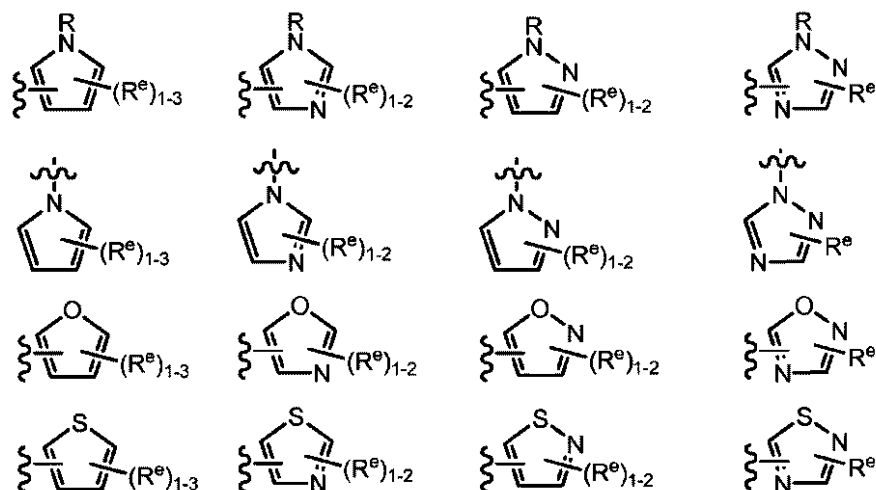
（xv）窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリアル環（前記環は 1～3 個の R^e 基で置換されており、各 R^e 基は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである）；または

（xvi）

【0196】

40

【化 4 0】



10

【0197】

(但し、各 R および R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである) ; または

(x v i i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式の飽和環、部分的に不飽和な環またはアリール環 (前記環は 1 ~ 4 個の R^e 基で置換されており、R^e は上記に定義し、かつ本明細書で説明する通りである)

20

から選択される。

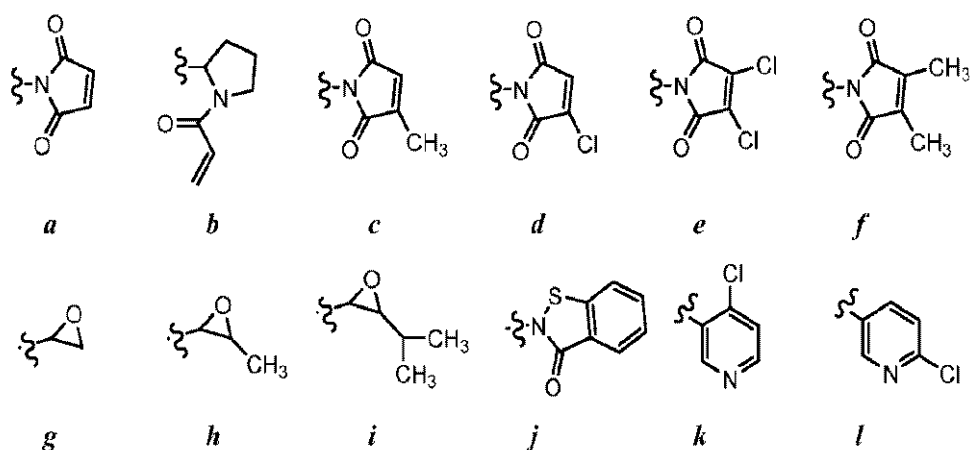
【0198】

特定の実施形態では、式 I a または I b の Y 基は以下の表 3 に示したもののから選択される。ここで、各波線は、分子の残りとの結合点を表す。

表 3. Y 基の例

【0199】

【表 3-1】

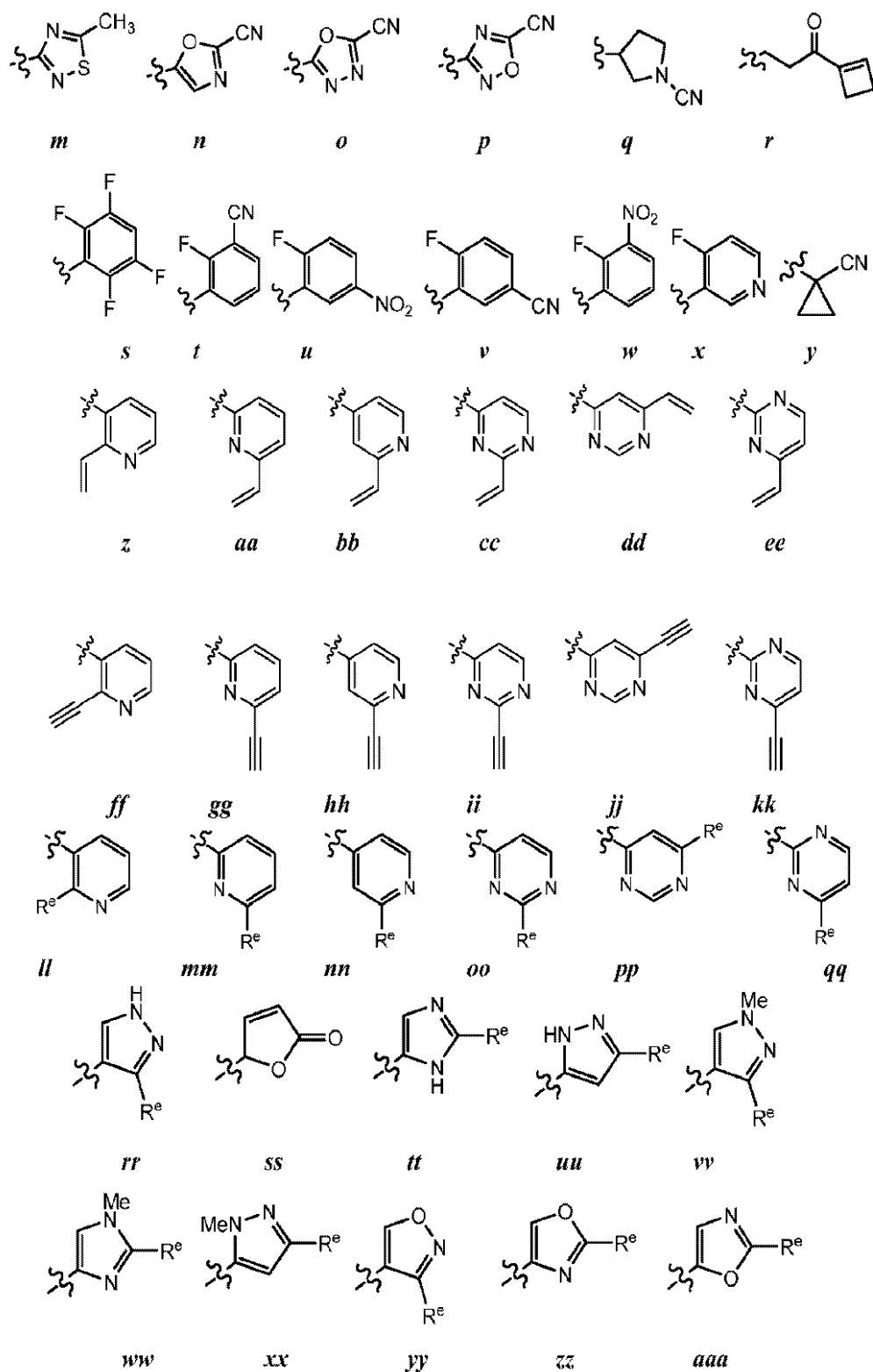


30

40

【0200】

【表 3 - 2】



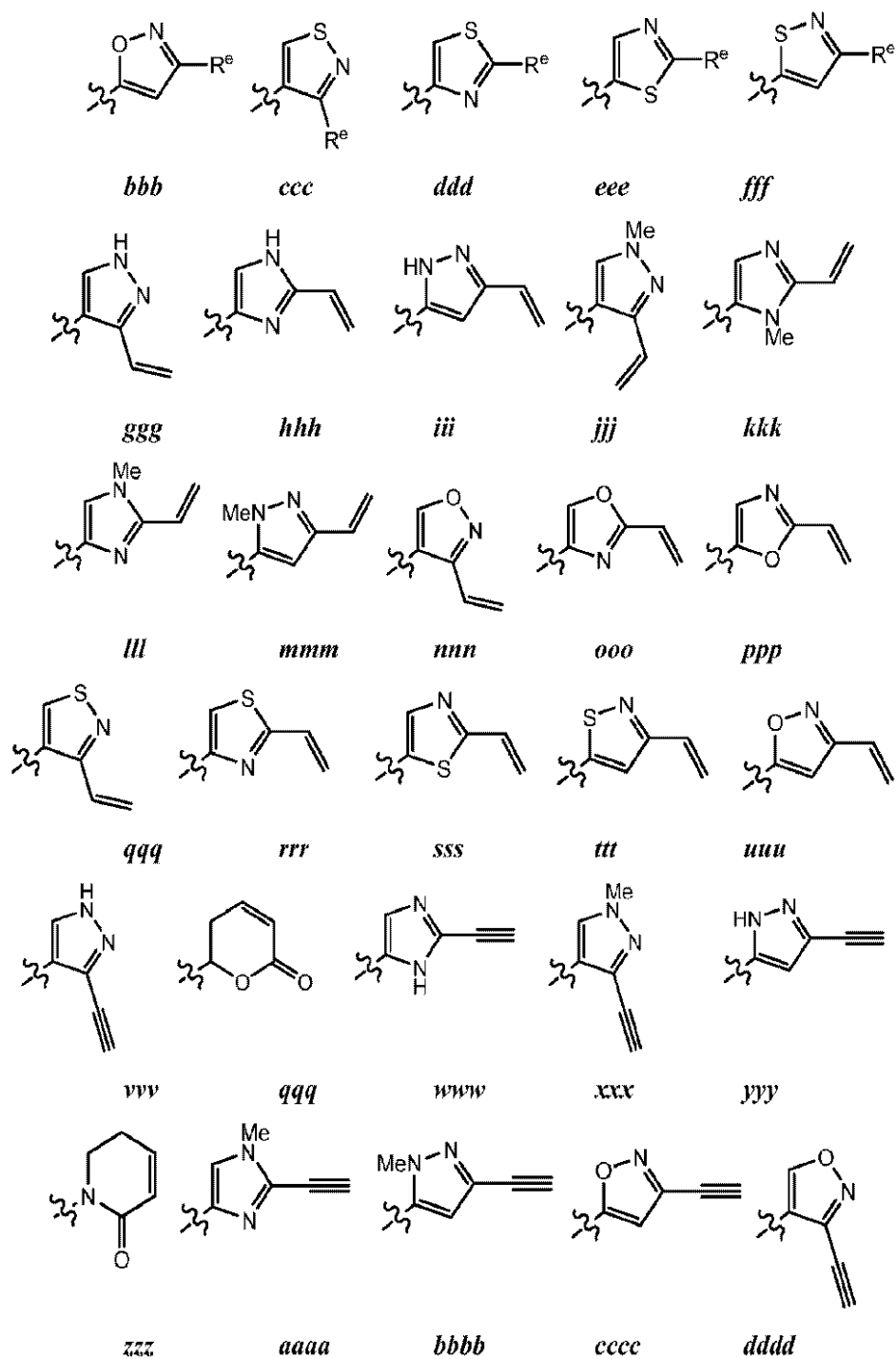
10

20

30

40

【表 3 - 3】



【 0 2 0 2 】

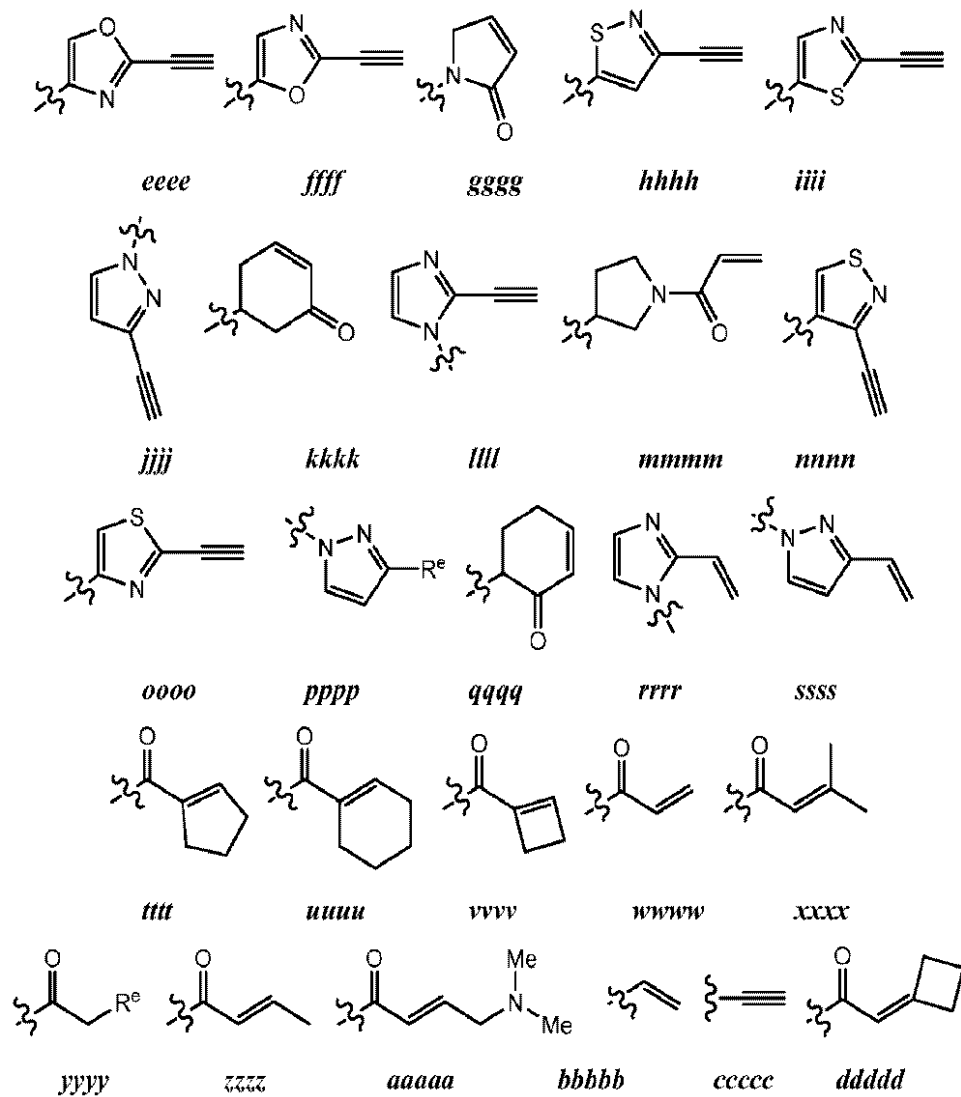
10

20

30

40

【表 3 - 4】



(式中、各 R^e は独立に、適切な脱離基、 NO_2 、 CN またはオキソである)

特定の実施形態では、 R^1 は、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NH}$ (イソプロピル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CH}$ または $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ または $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ から選択される。

【0203】

特定の実施形態では、 R^1 は以下の表 4 に示したものから選択される。ここで、各波線は、分子の残りとの結合点を表す。

表 4. R^1 基の例

【0204】

10

20

30

40

【 0 2 0 5 】

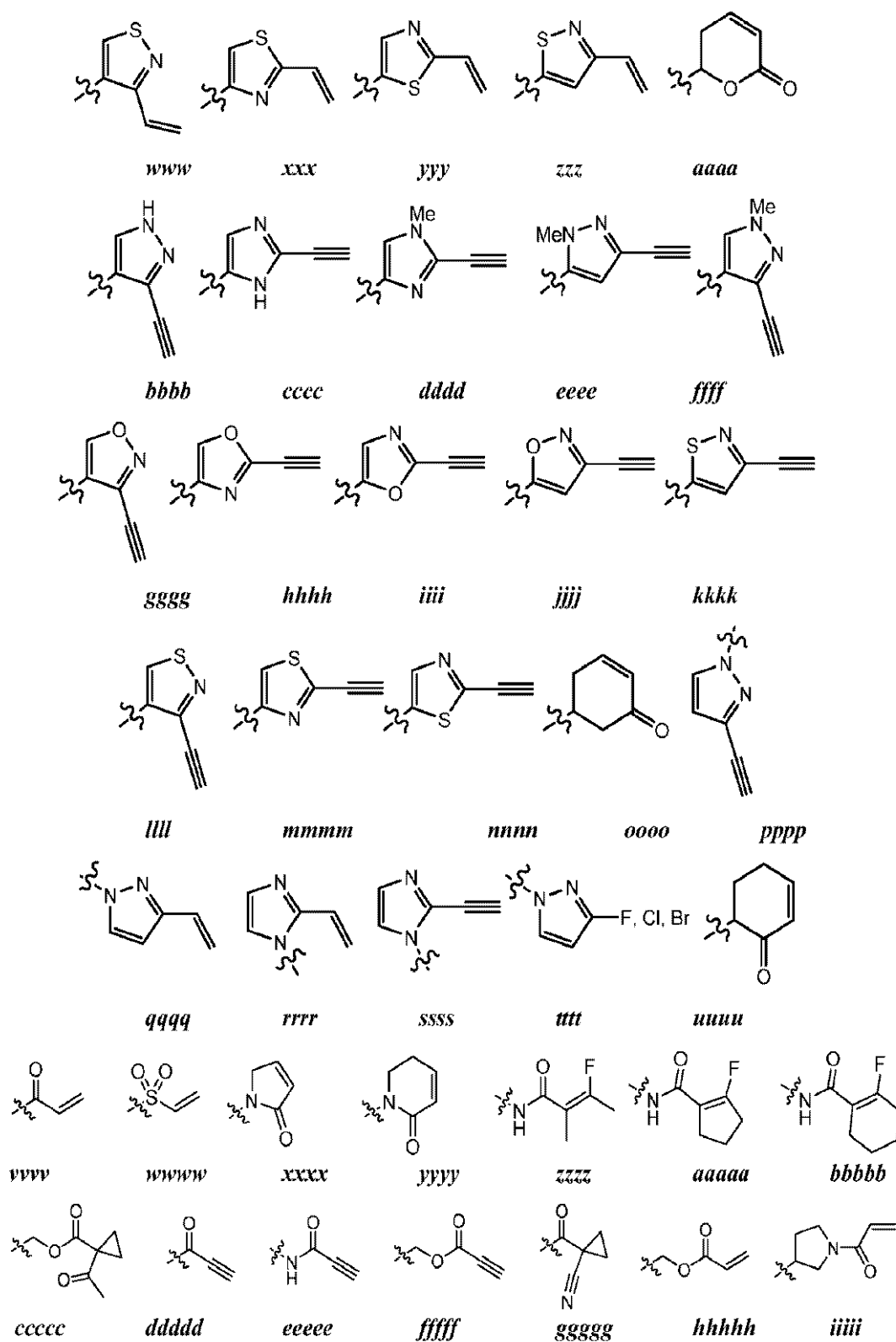


【表 4 - 2】

<i>rr</i>	<i>ss</i>	<i>tt</i>	<i>uu</i>	<i>vv</i>	<i>ww</i>	
						10
<i>xx</i>	<i>yy</i>	<i>zz</i>	<i>aaa</i>			
<i>bbb</i>	<i>ccc</i>	<i>ddd</i>	<i>eee</i>			
						20
<i>fff</i>	<i>ggg</i>	<i>hhh</i>	<i>iii</i>			
<i>jjj</i>	<i>kkk</i>	<i>lll</i>	<i>mmm</i>			
						30
<i>nnn</i>	<i>ooo</i>	<i>ppp</i>	<i>qqq</i>			
						40
<i>rrr</i>	<i>sss</i>	<i>ttt</i>	<i>uuu</i>	<i>vvv</i>		

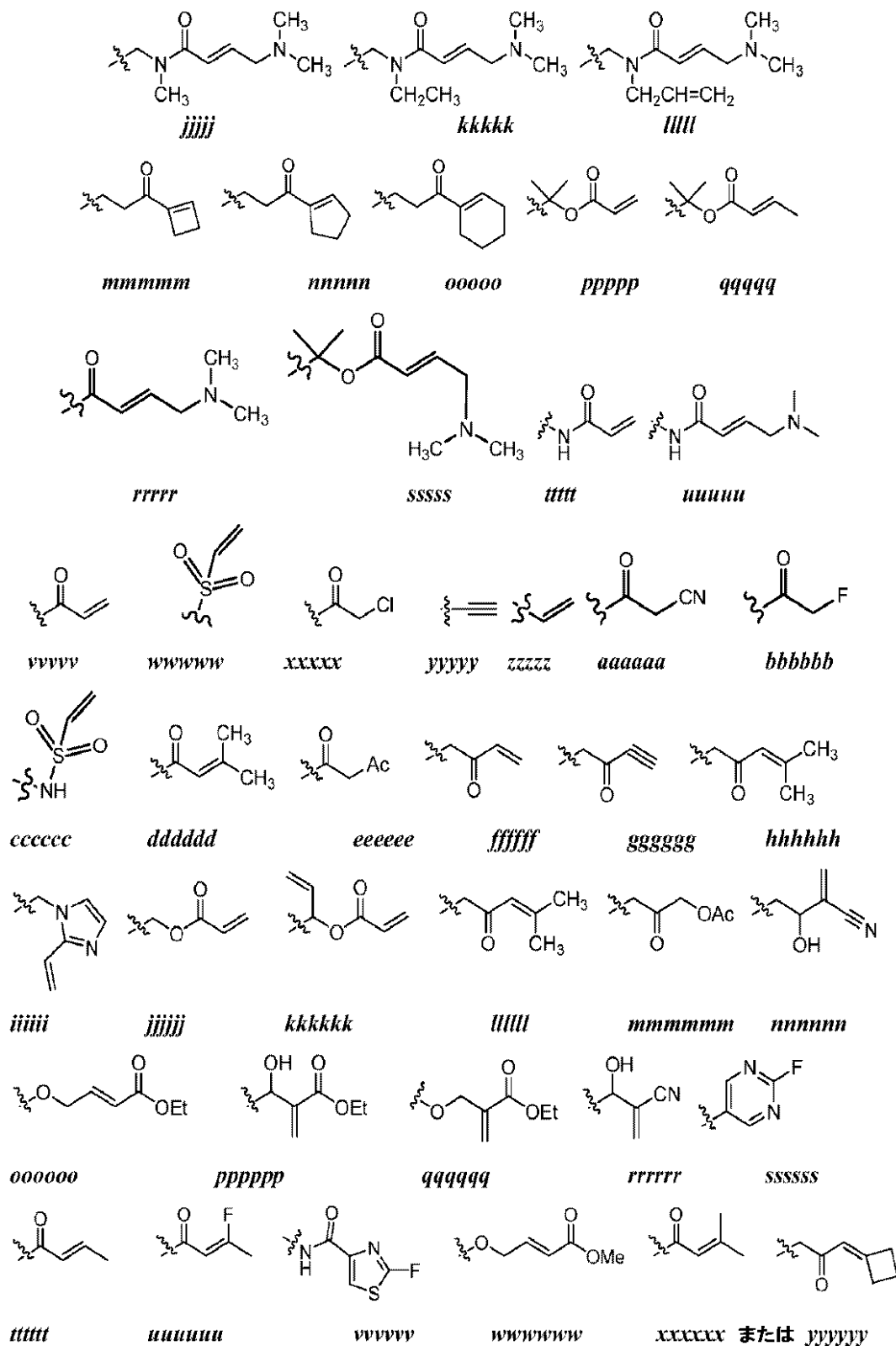
【 0 2 0 6 】

【表 4-3】



【0207】

【表 4-4】



(式中、各 R^e は独立に、適切な脱離基、NO₂、CN またはオキソである)

上に一般的に定義したように、 R^1 は弾頭基であるか、または R^1 と R^x が環を形成している場合、 $-Q-Z$ は弾頭基である。特定の理論に拘泥するわけではないが、そうした R^1 基すなわち弾頭基は、特定のタンパク質キナーゼの結合ドメインの重要なシステイン残基と共有結合的に結合するのに特に適していると考えられる。結合ドメインにシステイン残基を有するタンパク質キナーゼは当業者に公知であり、それらには ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、ErbB5、ErbB6、ErbB7、ErbB8、ErbB9、ErbB10、ErbB11、ErbB12、ErbB13、ErbB14、ErbB15、ErbB16、ErbB17、ErbB18、ErbB19、ErbB20、ErbB21、ErbB22、ErbB23、ErbB24、ErbB25、ErbB26、ErbB27、ErbB28、ErbB29、ErbB30、ErbB31、ErbB32、ErbB33、ErbB34、ErbB35、ErbB36、ErbB37、ErbB38、ErbB39、ErbB40、ErbB41、ErbB42、ErbB43、ErbB44、ErbB45、ErbB46、ErbB47、ErbB48、ErbB49、ErbB50、ErbB51、ErbB52、ErbB53、ErbB54、ErbB55、ErbB56、ErbB57、ErbB58、ErbB59、ErbB60、ErbB61、ErbB62、ErbB63、ErbB64、ErbB65、ErbB66、ErbB67、ErbB68、ErbB69、ErbB70、ErbB71、ErbB72、ErbB73、ErbB74、ErbB75、ErbB76、ErbB77、ErbB78、ErbB79、ErbB80、ErbB81、ErbB82、ErbB83、ErbB84、ErbB85、ErbB86、ErbB87、ErbB88、ErbB89、ErbB90、ErbB91、ErbB92、ErbB93、ErbB94、ErbB95、ErbB96、ErbB97、ErbB98、ErbB99、ErbB100、ErbB101、ErbB102、ErbB103、ErbB104、ErbB105、ErbB106、ErbB107、ErbB108、ErbB109、ErbB110、ErbB111、ErbB112、ErbB113、ErbB114、ErbB115、ErbB116、ErbB117、ErbB118、ErbB119、ErbB120、ErbB121、ErbB122、ErbB123、ErbB124、ErbB125、ErbB126、ErbB127、ErbB128、ErbB129、ErbB130、ErbB131、ErbB132、ErbB133、ErbB134、ErbB135、ErbB136、ErbB137、ErbB138、ErbB139、ErbB140、ErbB141、ErbB142、ErbB143、ErbB144、ErbB145、ErbB146、ErbB147、ErbB148、ErbB149、ErbB150、ErbB151、ErbB152、ErbB153、ErbB154、ErbB155、ErbB156、ErbB157、ErbB158、ErbB159、ErbB160、ErbB161、ErbB162、ErbB163、ErbB164、ErbB165、ErbB166、ErbB167、ErbB168、ErbB169、ErbB170、ErbB171、ErbB172、ErbB173、ErbB174、ErbB175、ErbB176、ErbB177、ErbB178、ErbB179、ErbB180、ErbB181、ErbB182、ErbB183、ErbB184、ErbB185、ErbB186、ErbB187、ErbB188、ErbB189、ErbB190、ErbB191、ErbB192、ErbB193、ErbB194、ErbB195、ErbB196、ErbB197、ErbB198、ErbB199、ErbB200、ErbB201、ErbB202、ErbB203、ErbB204、ErbB205、ErbB206、ErbB207、ErbB208、ErbB209、ErbB210、ErbB211、ErbB212、ErbB213、ErbB214、ErbB215、ErbB216、ErbB217、ErbB218、ErbB219、ErbB220、ErbB221、ErbB222、ErbB223、ErbB224、ErbB225、ErbB226、ErbB227、ErbB228、ErbB229、ErbB230、ErbB231、ErbB232、ErbB233、ErbB234、ErbB235、ErbB236、ErbB237、ErbB238、ErbB239、ErbB240、ErbB241、ErbB242、ErbB243、ErbB244、ErbB245、ErbB246、ErbB247、ErbB248、ErbB249、ErbB250、ErbB251、ErbB252、ErbB253、ErbB254、ErbB255、ErbB256、ErbB257、ErbB258、ErbB259、ErbB260、ErbB261、ErbB262、ErbB263、ErbB264、ErbB265、ErbB266、ErbB267、ErbB268、ErbB269、ErbB270、ErbB271、ErbB272、ErbB273、ErbB274、ErbB275、ErbB276、ErbB277、ErbB278、ErbB279、ErbB280、ErbB281、ErbB282、ErbB283、ErbB284、ErbB285、ErbB286、ErbB287、ErbB288、ErbB289、ErbB290、ErbB291、ErbB292、ErbB293、ErbB294、ErbB295、ErbB296、ErbB297、ErbB298、ErbB299、ErbB300、ErbB301、ErbB302、ErbB303、ErbB304、ErbB305、ErbB306、ErbB307、ErbB308、ErbB309、ErbB310、ErbB311、ErbB312、ErbB313、ErbB314、ErbB315、ErbB316、ErbB317、ErbB318、ErbB319、ErbB320、ErbB321、ErbB322、ErbB323、ErbB324、ErbB325、ErbB326、ErbB327、ErbB328、ErbB329、ErbB330、ErbB331、ErbB332、ErbB333、ErbB334、ErbB335、ErbB336、ErbB337、ErbB338、ErbB339、ErbB340、ErbB341、ErbB342、ErbB343、ErbB344、ErbB345、ErbB346、ErbB347、ErbB348、ErbB349、ErbB350、ErbB351、ErbB352、ErbB353、ErbB354、ErbB355、ErbB356、ErbB357、ErbB358、ErbB359、ErbB360、ErbB361、ErbB362、ErbB363、ErbB364、ErbB365、ErbB366、ErbB367、ErbB368、ErbB369、ErbB370、ErbB371、ErbB372、ErbB373、ErbB374、ErbB375、ErbB376、ErbB377、ErbB378、ErbB379、ErbB380、ErbB381、ErbB382、ErbB383、ErbB384、ErbB385、ErbB386、ErbB387、ErbB388、ErbB389、ErbB390、ErbB391、ErbB392、ErbB393、ErbB394、ErbB395、ErbB396、ErbB397、ErbB398、ErbB399、ErbB400、ErbB401、ErbB402、ErbB403、ErbB404、ErbB405、ErbB406、ErbB407、ErbB408、ErbB409、ErbB410、ErbB411、ErbB412、ErbB413、ErbB414、ErbB415、ErbB416、ErbB417、ErbB418、ErbB419、ErbB420、ErbB421、ErbB422、ErbB423、ErbB424、ErbB425、ErbB426、ErbB427、ErbB428、ErbB429、ErbB430、ErbB431、ErbB432、ErbB433、ErbB434、ErbB435、ErbB436、ErbB437、ErbB438、ErbB439、ErbB440、ErbB441、ErbB442、ErbB443、ErbB444、ErbB445、ErbB446、ErbB447、ErbB448、ErbB449、ErbB450、ErbB451、ErbB452、ErbB453、ErbB454、ErbB455、ErbB456、ErbB457、ErbB458、ErbB459、ErbB460、ErbB461、ErbB462、ErbB463、ErbB464、ErbB465、ErbB466、ErbB467、ErbB468、ErbB469、ErbB470、ErbB471、ErbB472、ErbB473、ErbB474、ErbB475、ErbB476、ErbB477、ErbB478、ErbB479、ErbB480、ErbB481、ErbB482、ErbB483、ErbB484、ErbB485、ErbB486、ErbB487、ErbB488、ErbB489、ErbB490、ErbB491、ErbB492、ErbB493、ErbB494、ErbB495、ErbB496、ErbB497、ErbB498、ErbB499、ErbB500、ErbB501、ErbB502、ErbB503、ErbB504、ErbB505、ErbB506、ErbB507、ErbB508、ErbB509、ErbB510、ErbB511、ErbB512、ErbB513、ErbB514、ErbB515、ErbB516、ErbB517、ErbB518、ErbB519、ErbB520、ErbB521、ErbB522、ErbB523、ErbB524、ErbB525、ErbB526、ErbB527、ErbB528、ErbB529、ErbB530、ErbB531、ErbB532、ErbB533、ErbB534、ErbB535、ErbB536、ErbB537、ErbB538、ErbB539、ErbB540、ErbB541、ErbB542、ErbB543、ErbB544、ErbB545、ErbB546、ErbB547、ErbB548、ErbB549、ErbB550、ErbB551、ErbB552、ErbB553、ErbB554、ErbB555、ErbB556、ErbB557、ErbB558、ErbB559、ErbB560、ErbB561、ErbB562、ErbB563、ErbB564、ErbB565、ErbB566、ErbB567、ErbB568、ErbB569、ErbB570、ErbB571、ErbB572、ErbB573、ErbB574、ErbB575、ErbB576、ErbB577、ErbB578、ErbB579、Erb

b B 2 および E r b B 4 またはその変異体が含まれる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、本発明の化合物が以下のシステイン残基：

【0208】

【化41】

ERBB1 ITQLMPFGCLLDYVREH

ERBB2 VTQLMPYGCLLDHVREN

ERBB4 VTQLMPHGCLLEYVHEH

【0209】

の1つまたは複数を標的とすることを特徴とする弾頭基を有する。

【0210】

したがって、いくつかの実施形態では、R¹は、-L-Y部分がシステイン残基と共有結合し、それによって酵素を不可逆的に阻害することができることを特徴とする。特定の実施形態では、システイン残基は、E r b B 1 の C y s 7 9 7、E r b B 2 の C y s 8 0 5 および E r b B 4 の C y s 8 0 3 またはその変異体であり、提供される残基の番号付けはUniProtによる（E r b B 1 についてはコードP00533；E r b B 2 についてはコードP04626、E r b B 4 についてはQ15303）。親配列がシグナルペプチドを含むか含まないかによって、E r b B 1（EGFR）のC y s は可変的に773または797と称されることを理解されよう。したがって、本発明によれば、E r b B 1 の関連するシステイン残基をC y s 7 7 3 またはC y s 7 9 7 と記載することができ、これらの用語は互換的に用いられる。

【0211】

当業者は、本明細書で定義されるような様々な弾頭基がそうした共有結合に適していることを理解されよう。そうしたR¹基には、これらに限定されないが、本明細書で説明され、以下の表4で示すものが含まれる。

【0212】

上記式I-aおよびI-bに示したように、R¹弾頭基はオルト-、メタ-またはパラ位にあってよい。特定の実施形態では、R¹弾頭基は、その分子の残り部分に対してフェニル環のメタ位にある。

【0213】

特定の実施形態では、R¹は、-L-Y部分がTECのシステイン残基と共有結合し、それによって酵素を不可逆的に阻害することができることを特徴とする。いくつかの実施形態では、そのシステイン残基はC y s 4 4 9 である。

【0214】

特定の実施形態では、R¹は、-L-Y部分がBTKのシステイン残基と共有結合し、それによって酵素を不可逆的に阻害することができることを特徴とする。いくつかの実施形態では、そのシステイン残基はC y s 4 8 1 である。

【0215】

特定の実施形態では、R¹は、-L-Y部分がITKのシステイン残基と共有結合し、それによって酵素を不可逆的に阻害することができることを特徴とする。いくつかの実施形態では、そのシステイン残基はC y s 4 4 2 である。

【0216】

特定の実施形態では、R¹は、-L-Y部分がBMXのシステイン残基と共有結合し、それによって酵素を不可逆的に阻害することができることを特徴とする。いくつかの実施形態では、そのシステイン残基はC y s 4 9 6 である。

【0217】

特定の実施形態では、R¹は、-L-Y部分がJAK3のシステイン残基と共有結合し、それによって酵素を不可逆的に阻害することができることを特徴とする。いくつかの実施形態では、そのシステイン残基はC y s 9 0 9 である。

10

20

30

40

50

【0218】

特定の実施形態では、 R^1 は、 $-L-Y$ 部分が TXK のシステイン残基と共有結合し、それによって酵素を不可逆的に阻害することができることを特徴とする。いくつかの実施形態では、そのシステイン残基は Cys 350 である。

【0219】

当業者は、本明細書で定義されるような様々な弾頭基がそうした共有結合に適することを理解されよう。そうした R^1 基には、これらに限定されないが、本明細書で説明され、以下の表 3 で示すものが含まれる。

【0220】

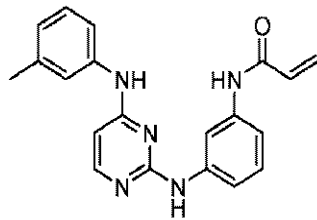
本発明の化合物の例を以下の表 5 に示す。

10

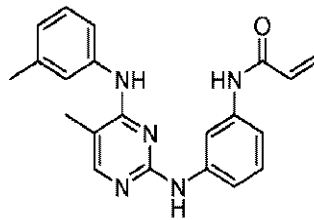
表 5. 化合物の例

【0221】

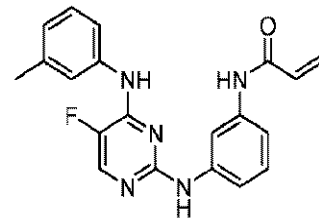
【表 5-1】



I-1



I-2

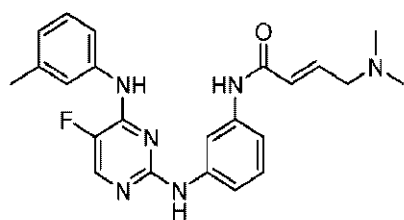


I-3

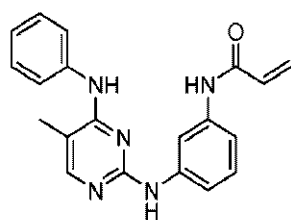
20

【0222】

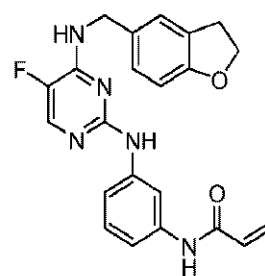
【 0 2 2 3 】



I-4

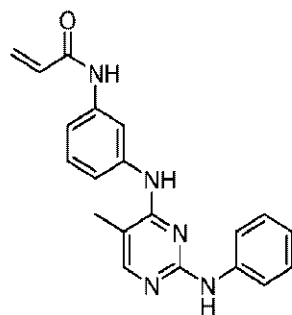


I-5

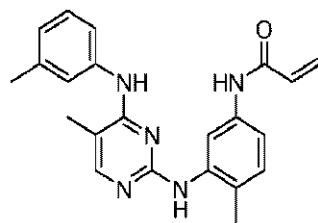


I-6

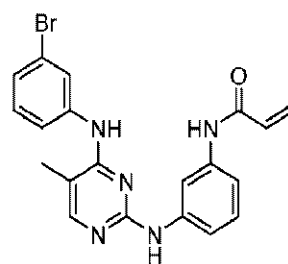
10



1-7

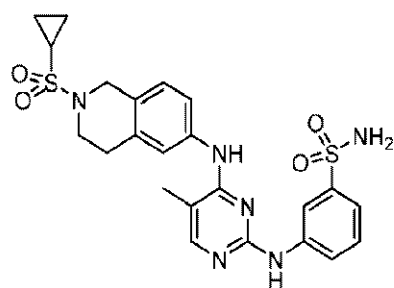


I-8

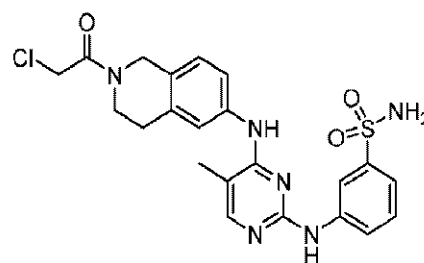


1-9

20

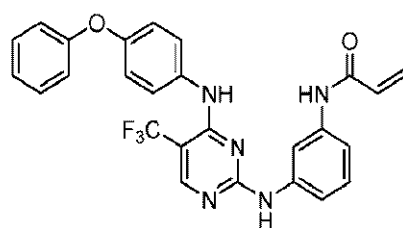


I-10

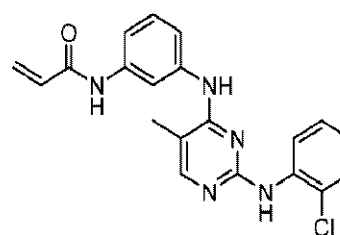


I-11

30

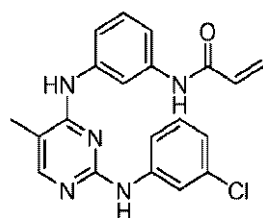


I-12

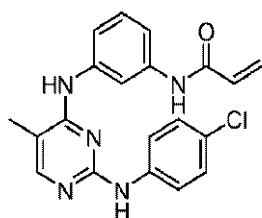


I-13

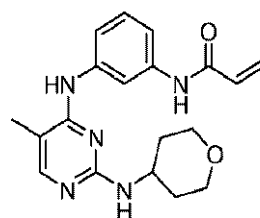
【表 5 - 3】



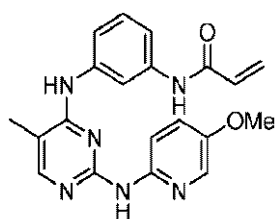
I-14



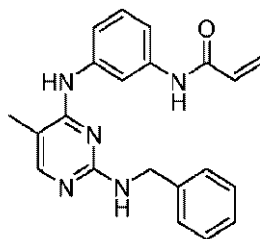
I-15



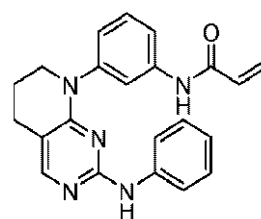
I-16



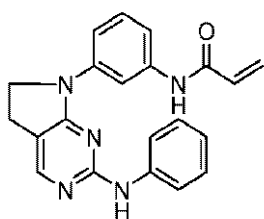
I-17



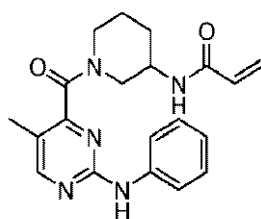
I-18



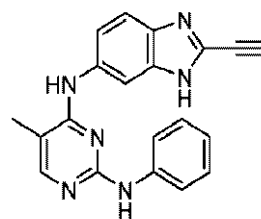
I-19



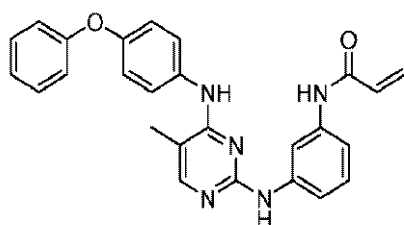
I-20



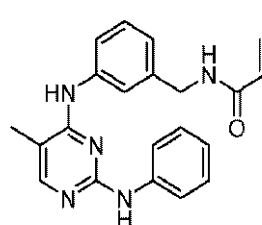
I-21



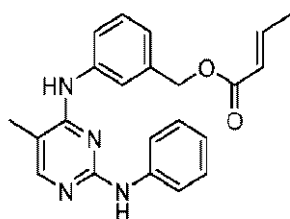
I-22



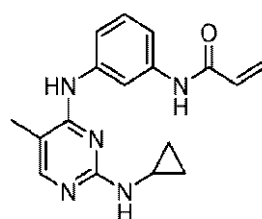
I-23



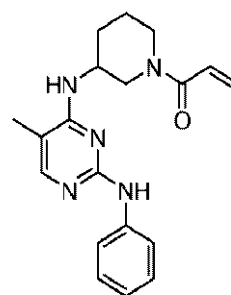
I-24



I-25



I-26



I-27

【 0 2 2 4 】

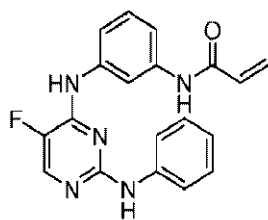
10

20

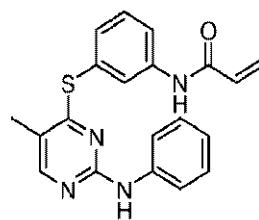
30

40

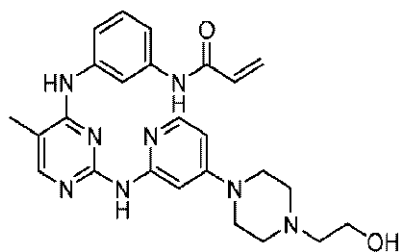
【表 5 - 4】



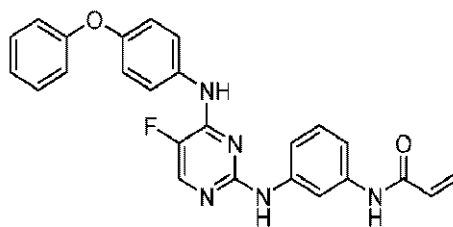
I-28



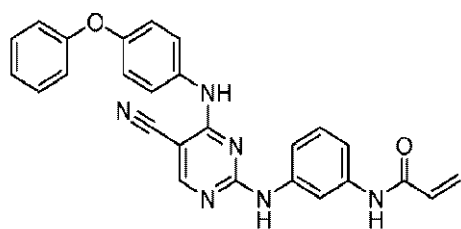
I-29



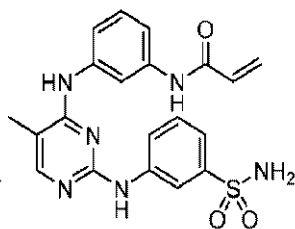
I-30



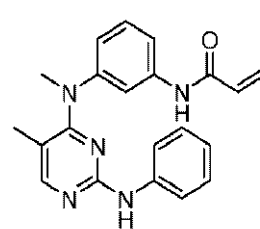
I-31



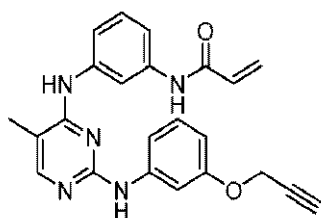
I-32



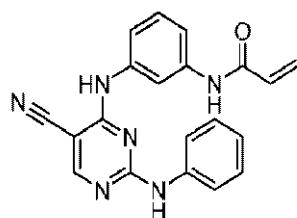
I-33



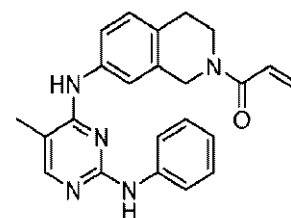
I-34



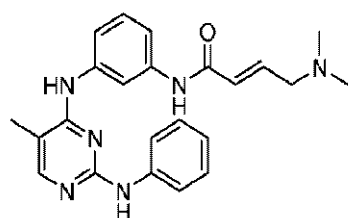
I-35



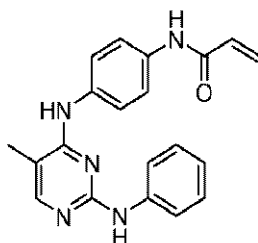
I-36



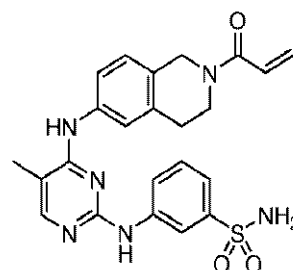
I-37



I-38



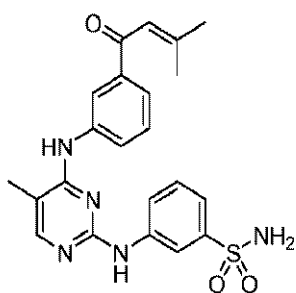
I-39



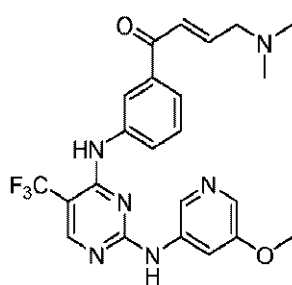
I-40

【 0 2 2 5 】

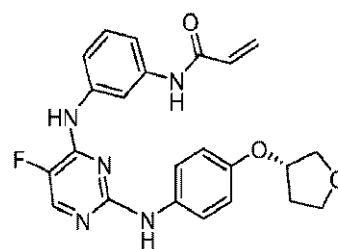
【表 5 - 5】



I-41

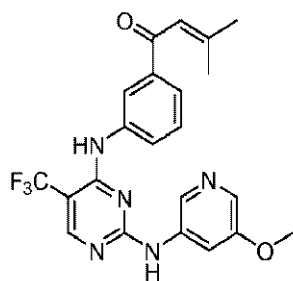


I-42

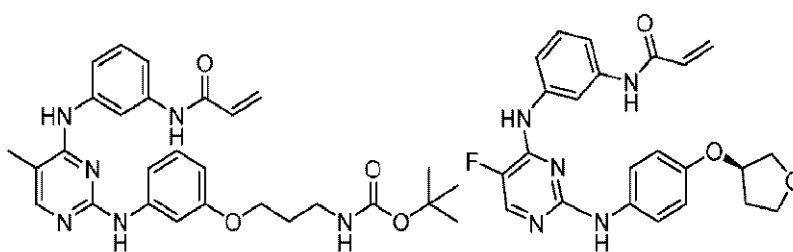


I-43

10



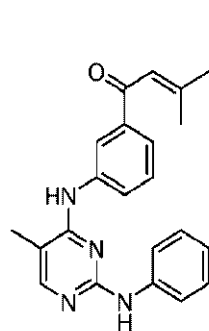
I-44



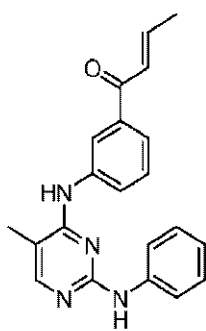
I-45

I-46

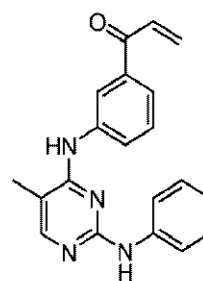
20



I-47

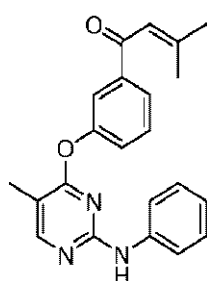


I-48

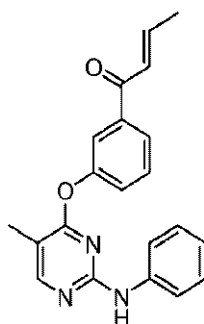


I-49

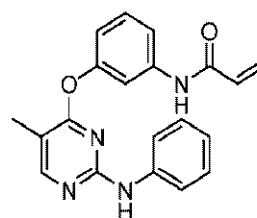
30



I-50



I-51

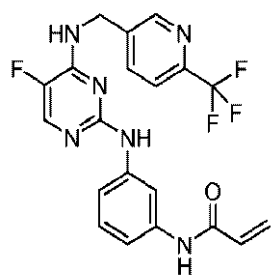


I-52

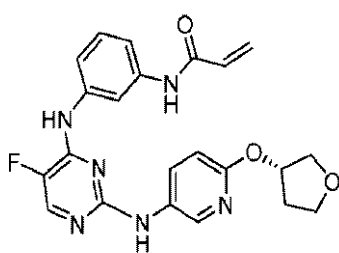
40

【 0 2 2 6 】

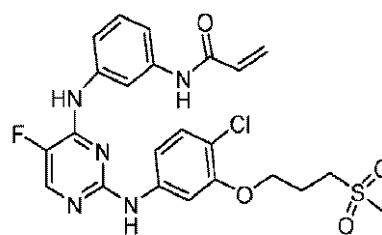
【表 5 - 6】



I-53

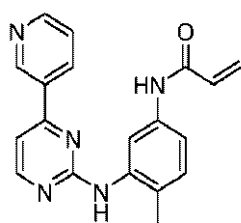


I-54

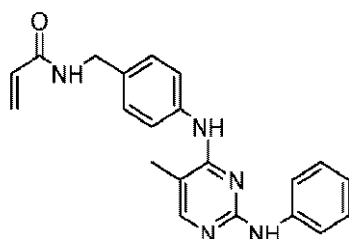


I-55

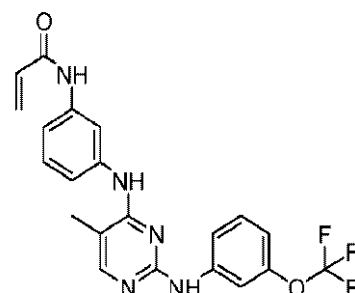
10



I-56

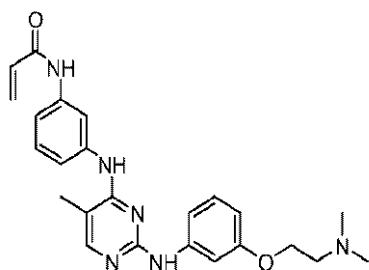


I-57

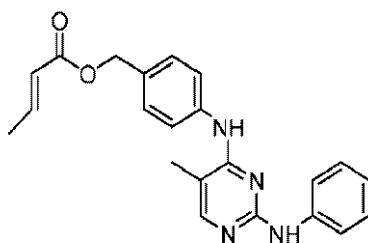


I-58

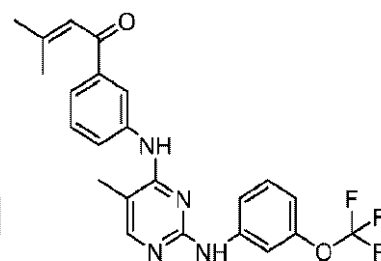
20



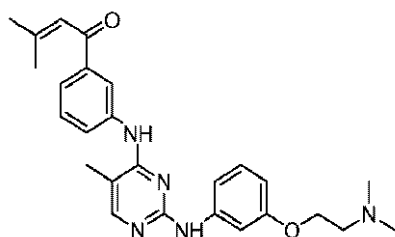
I-59



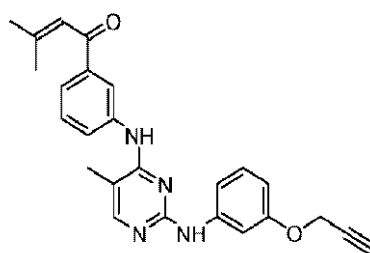
I-60



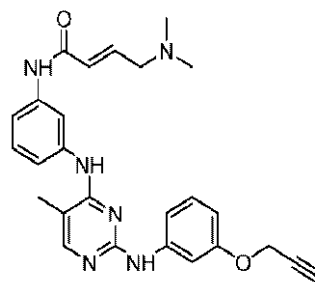
I-61



I-62



I-63

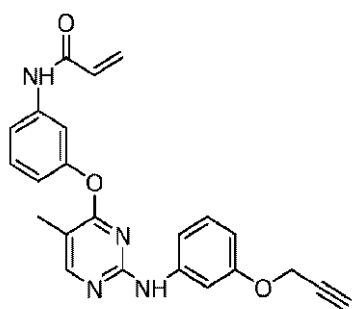


I-64

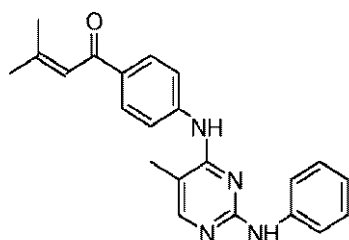
30

【 0 2 2 7 】

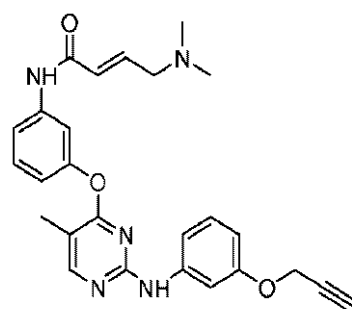
【表 5 - 7】



I-65

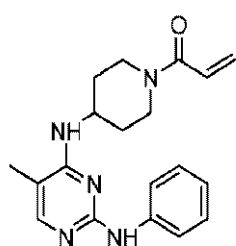


I-66

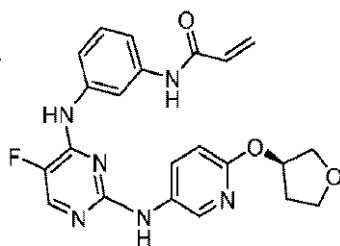


I-67

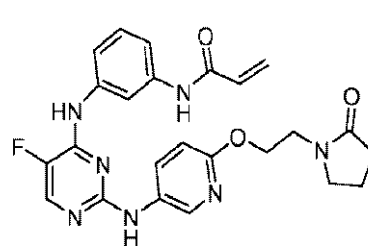
10



I-68

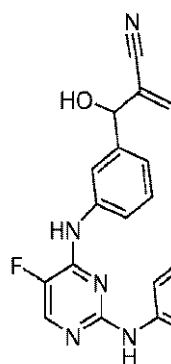


I-69

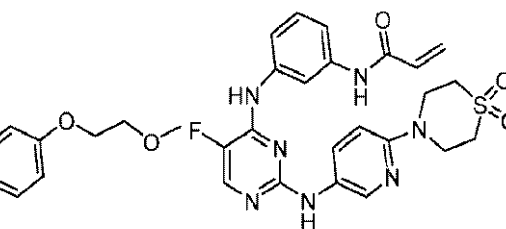


I-70

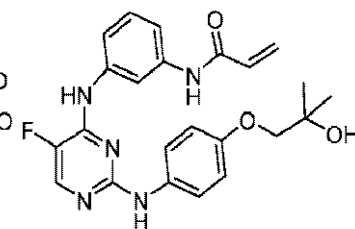
20



I-71

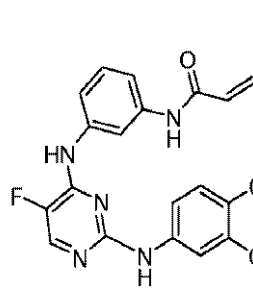


I-72

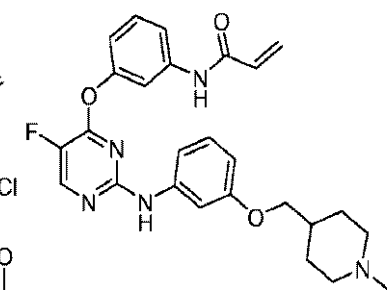


I-73

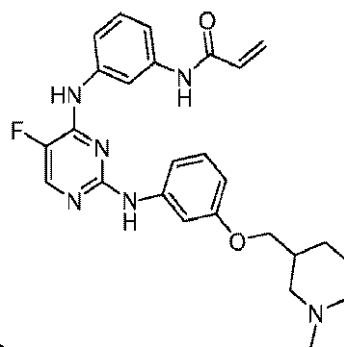
30



I-74



I-75

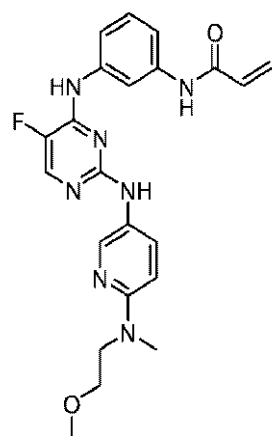


I-76

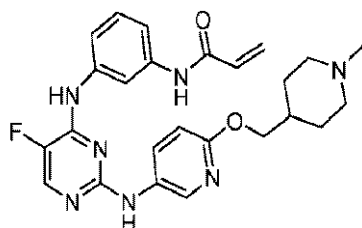
40

【 0 2 2 8 】

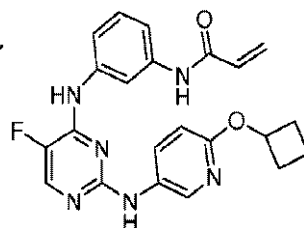
【表 5 - 8】



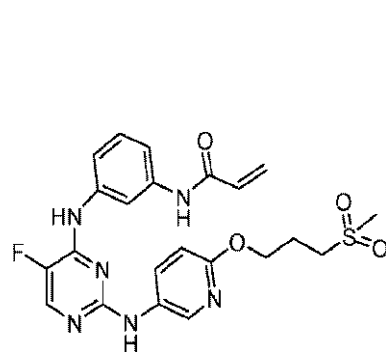
I-77



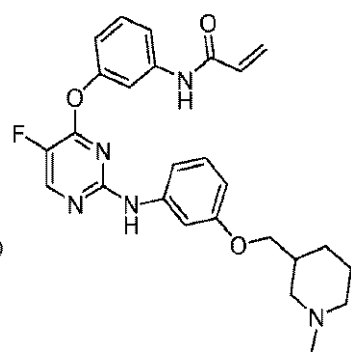
I-78



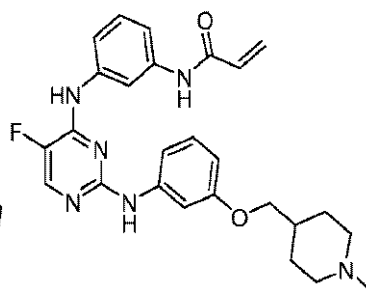
I-79



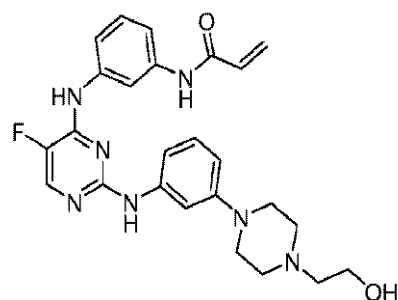
I-80



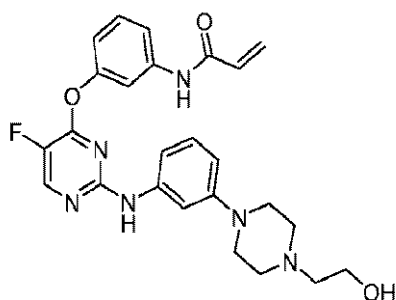
I-81



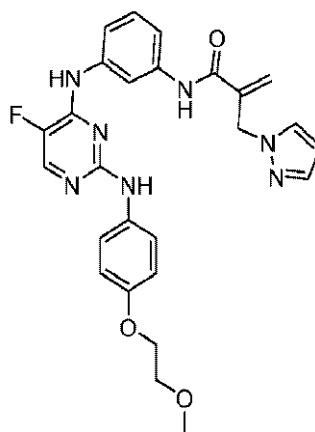
I-82



I-83

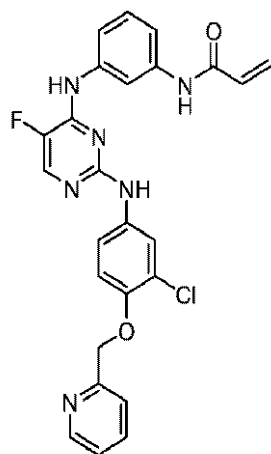


I-84

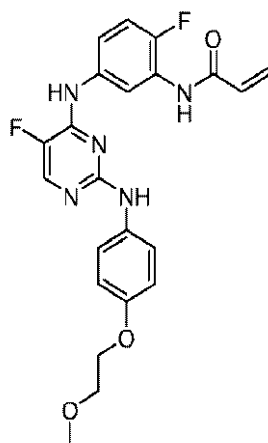


I-85

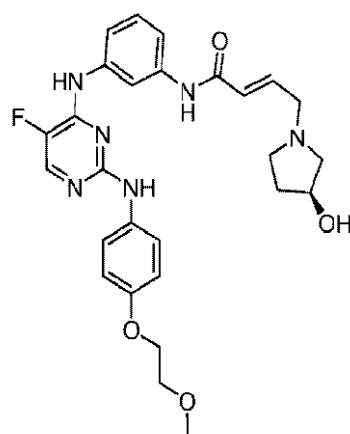
【表 5 - 9】



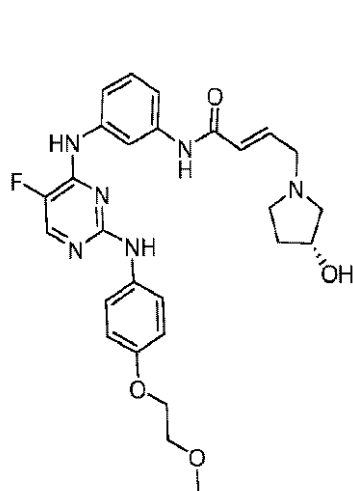
I-86



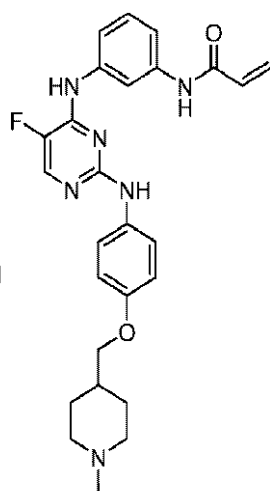
I-87



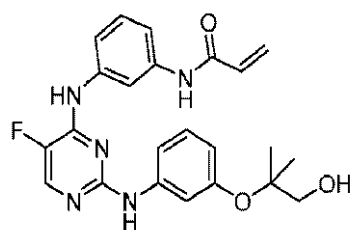
I-88



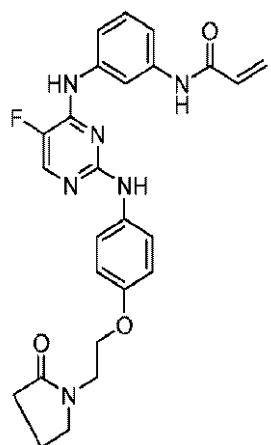
I-89



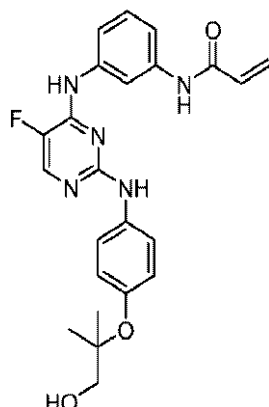
I-90



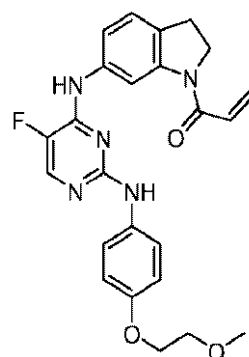
I-91



I-92

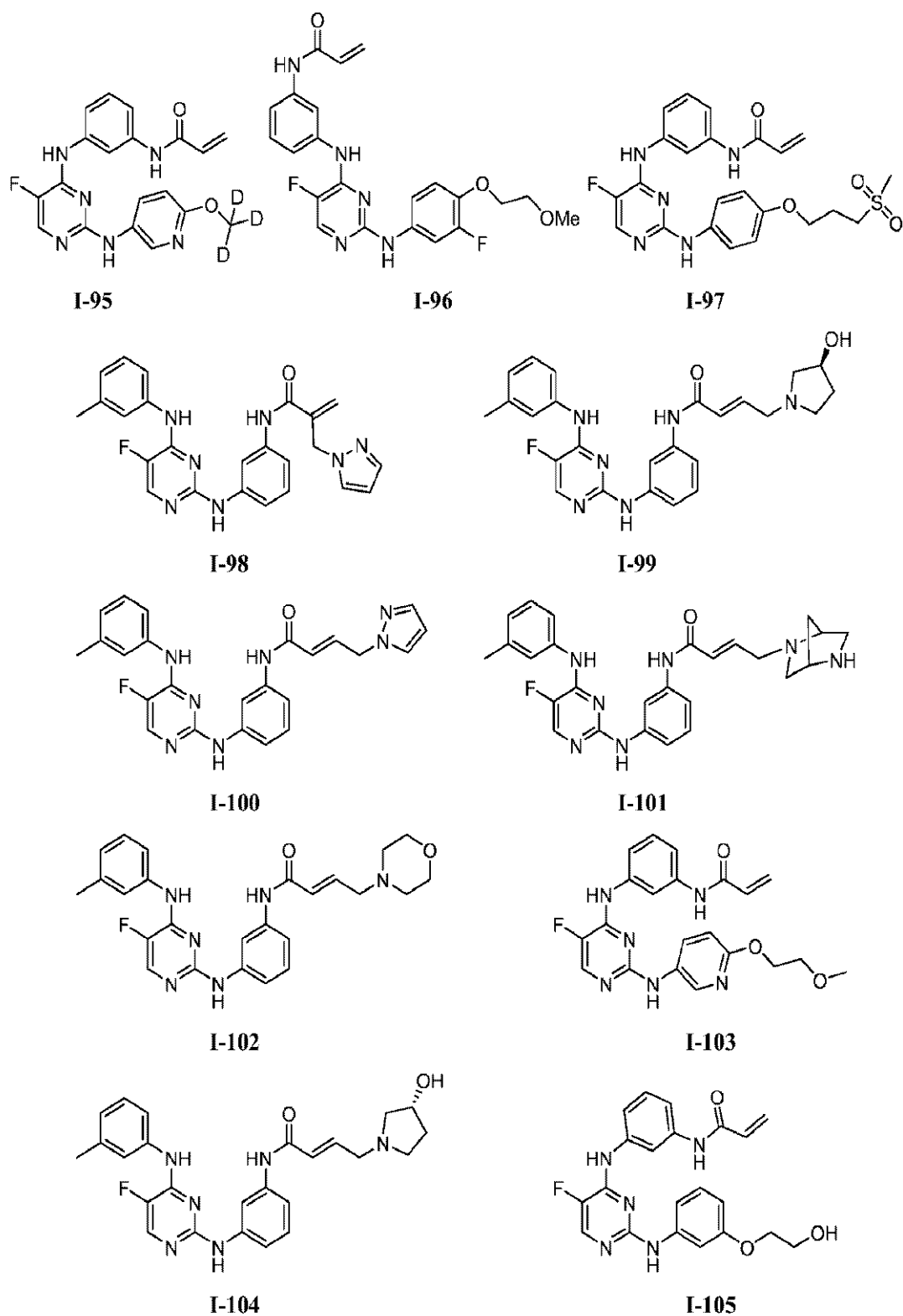


I-93

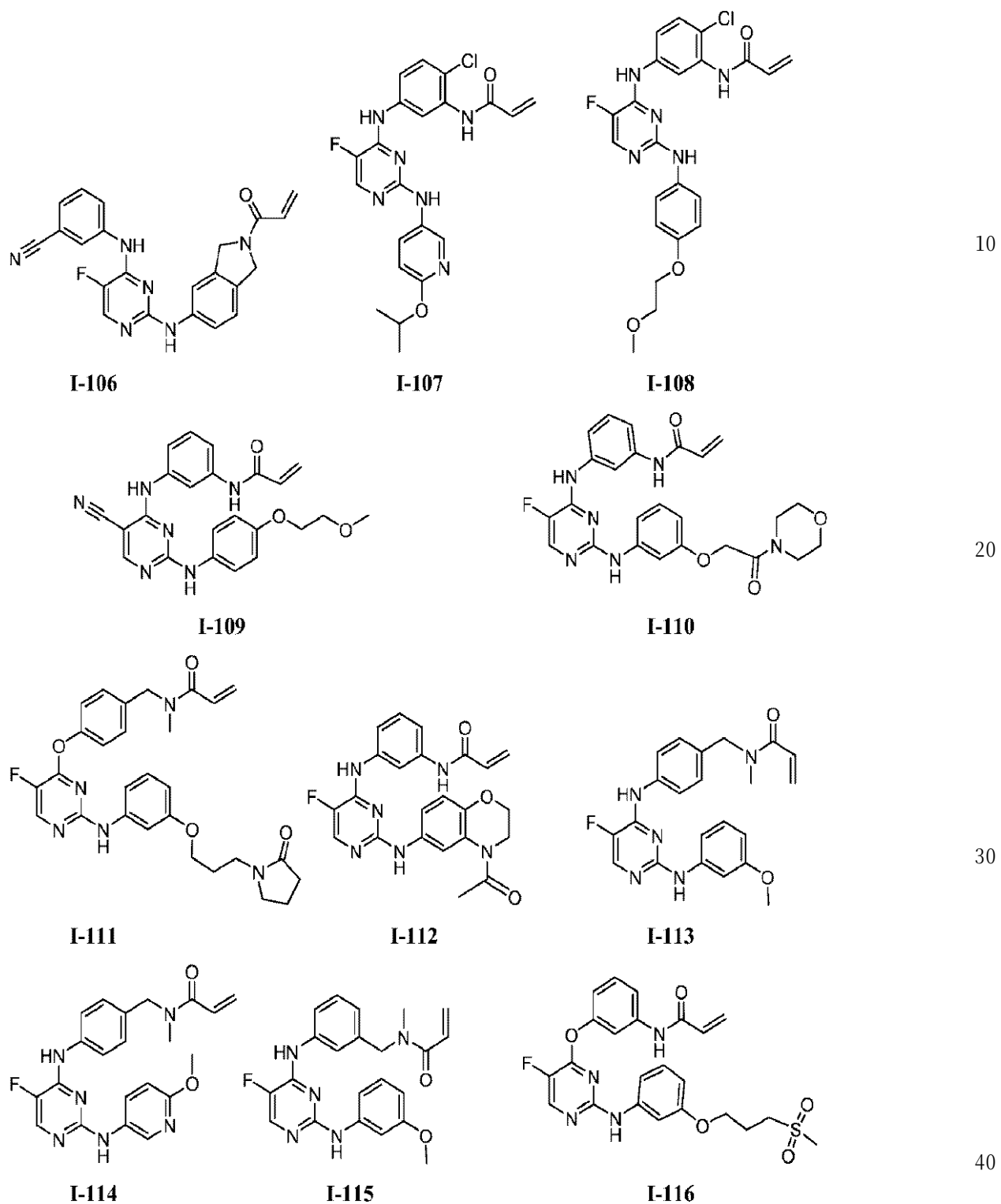


I-94

【表 5 - 1 0】

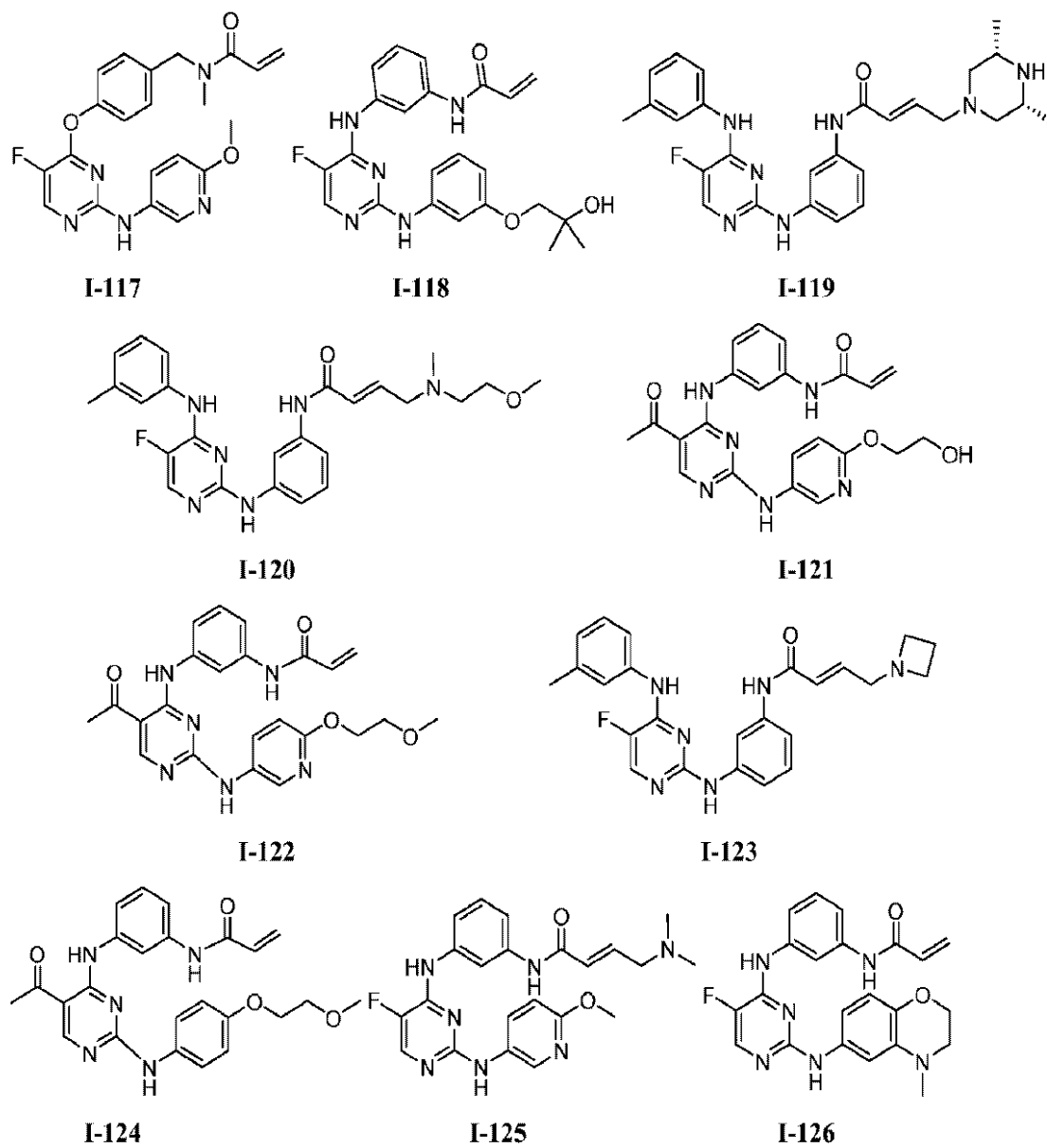


【表 5 - 1 1】



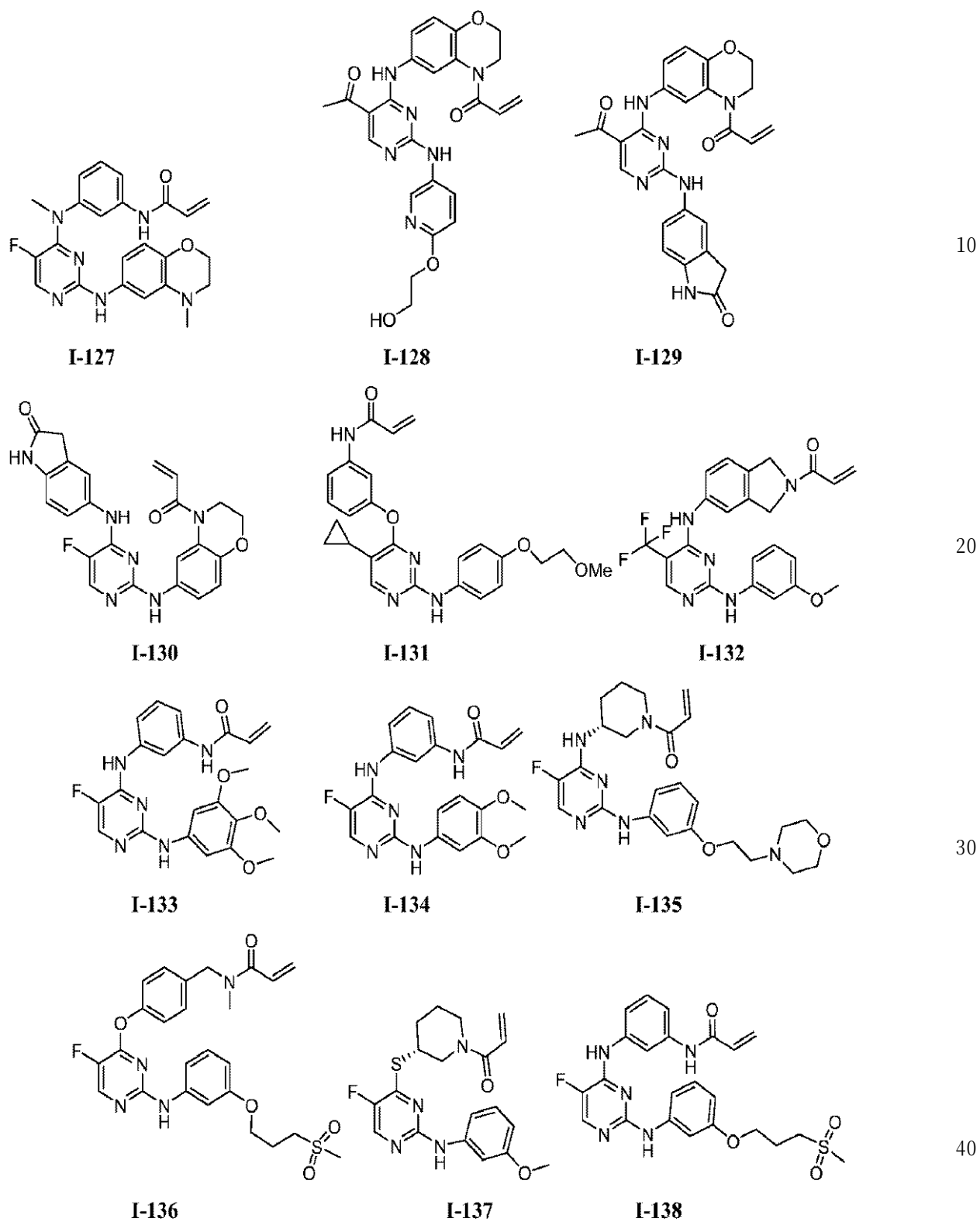
【 0 2 3 2】

【表 5 - 1 2】

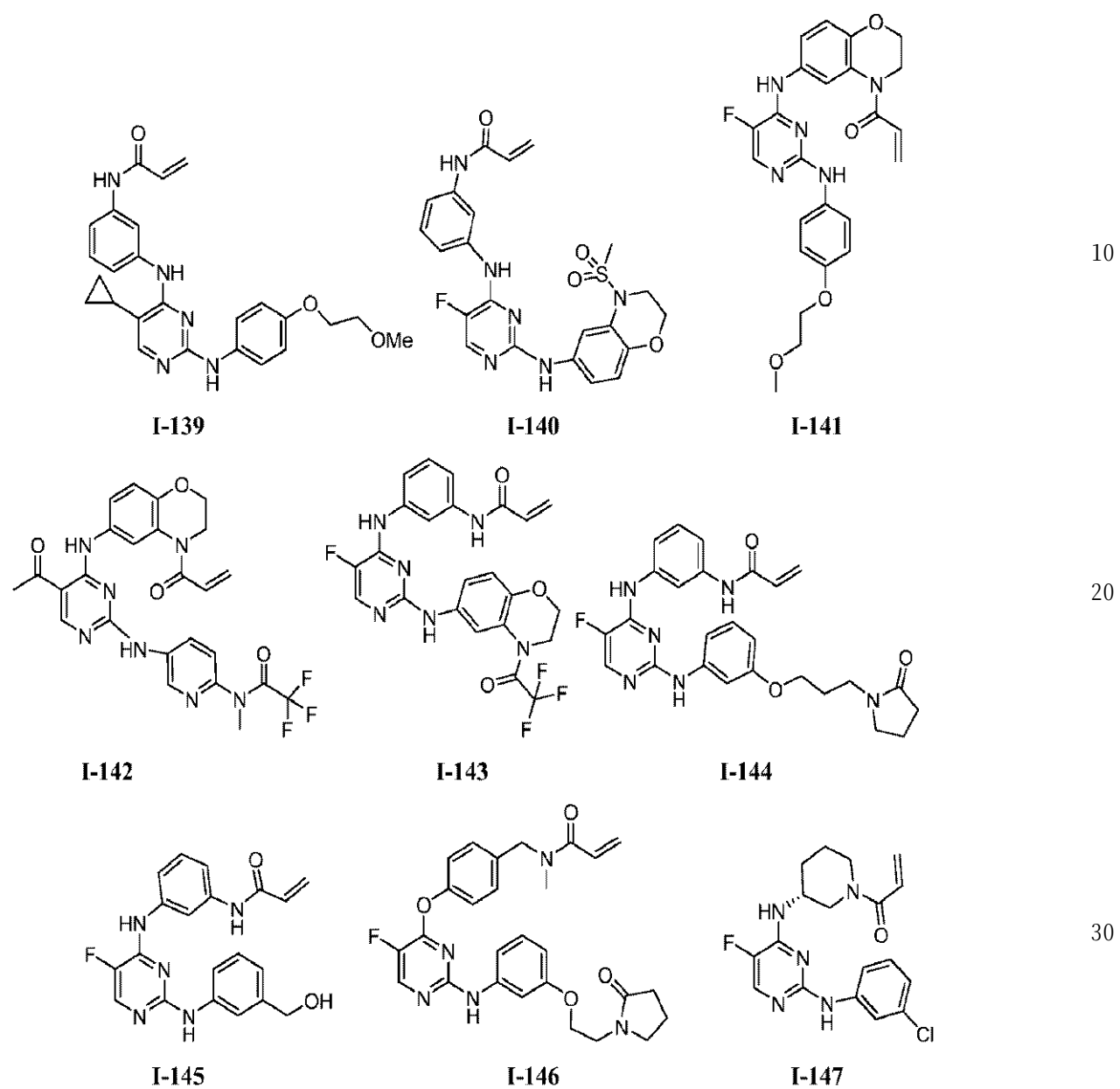


【 0 2 3 3】

【表 5 - 1 3】

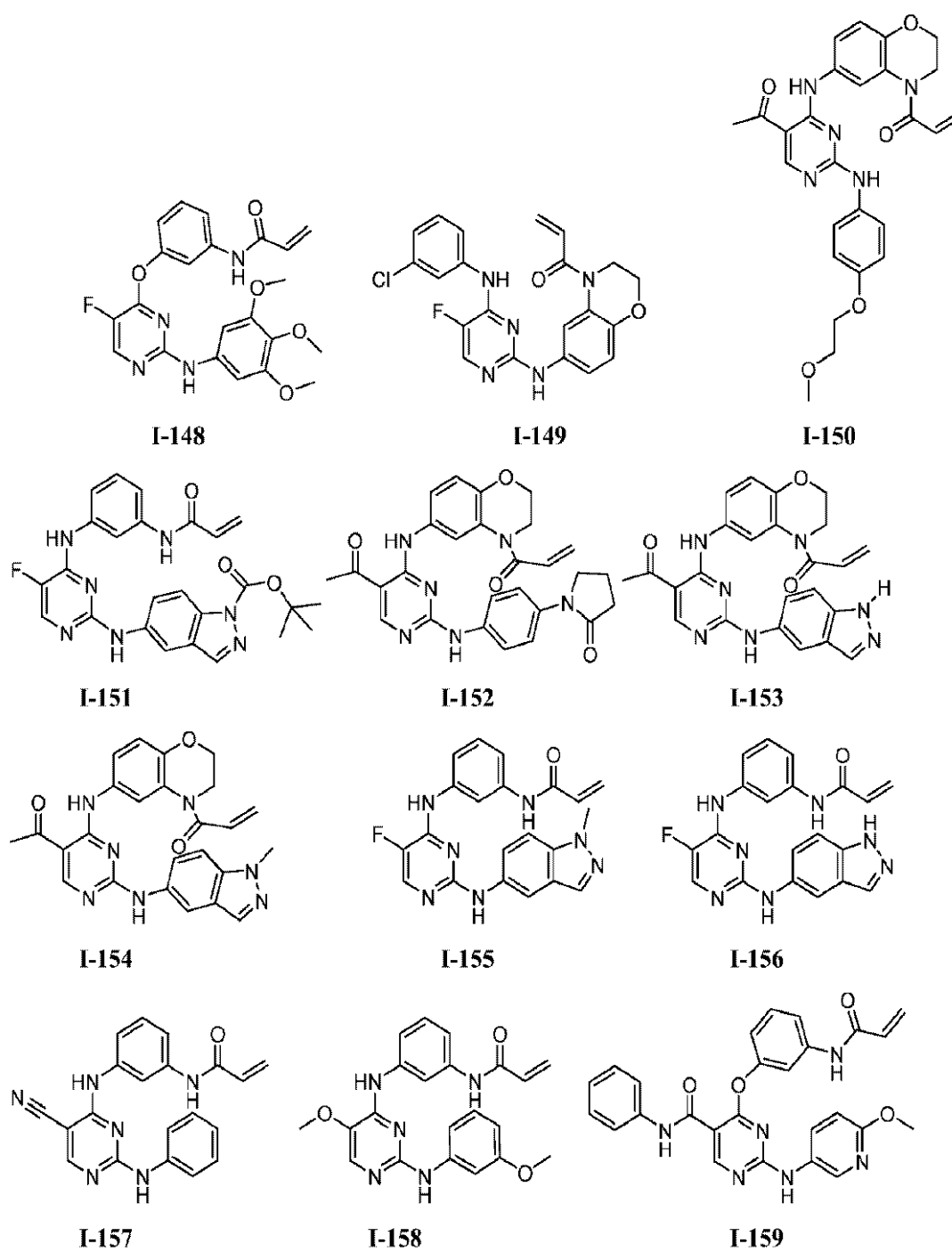


【表 5 - 1 4】



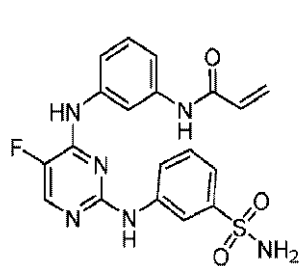
【 0 2 3 5】

【表 5 - 1 5】

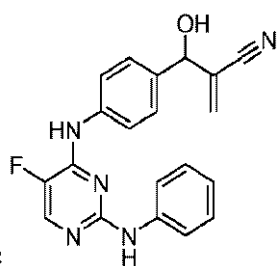


【 0 2 3 6】

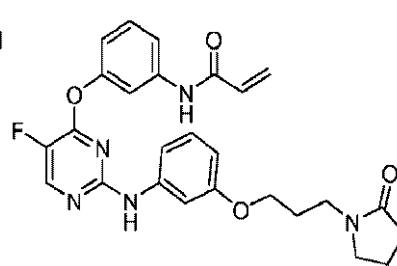
【表 5 - 1 6】



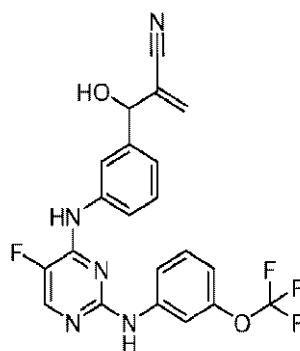
I-160



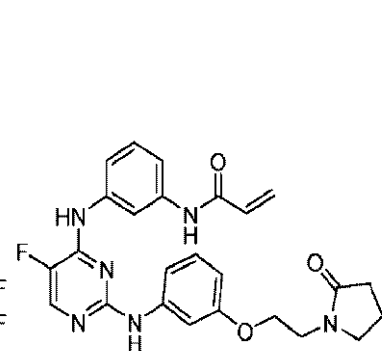
I-161



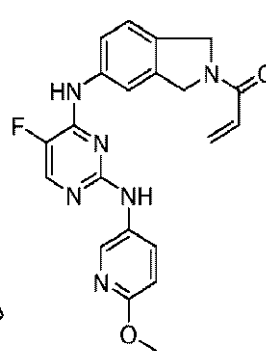
I-162



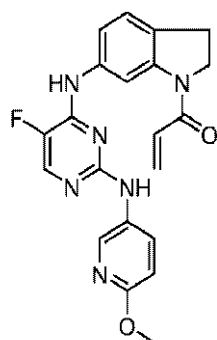
I-163



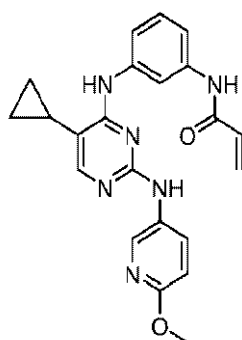
I-164



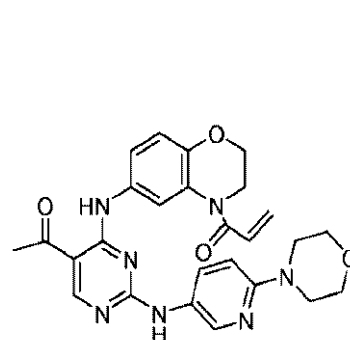
I-165



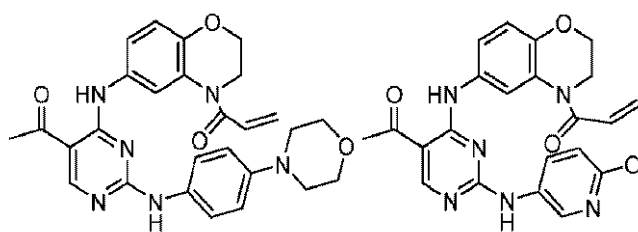
I-166



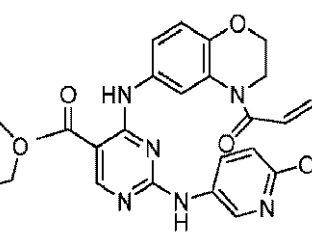
I-167



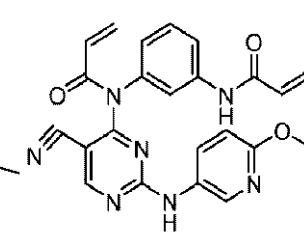
I-168



I-169



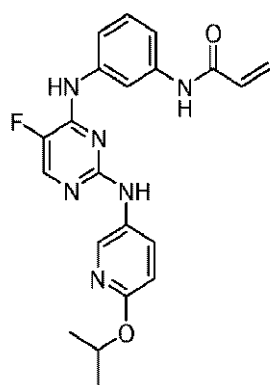
I-170



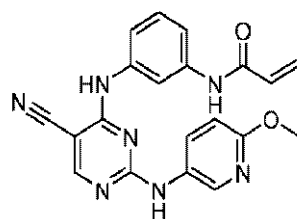
I-171

【 0 2 3 7 】

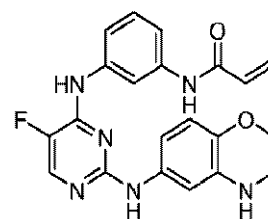
【表 5 - 1 7】



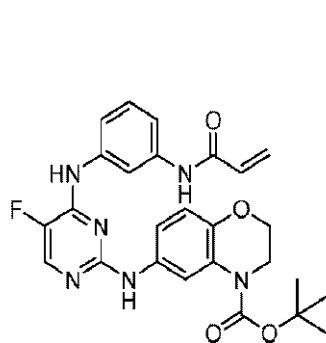
I-172



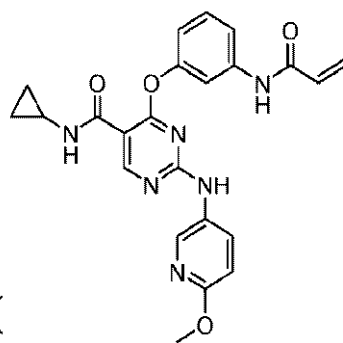
I-173



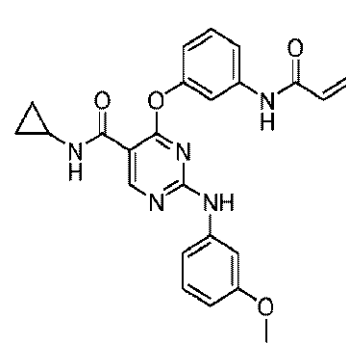
I-174



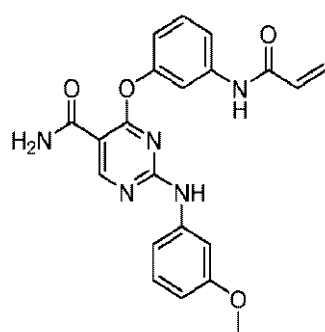
I-175



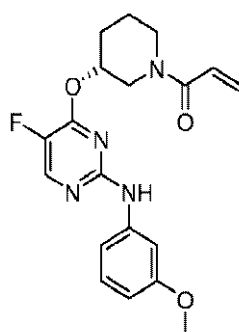
I-176



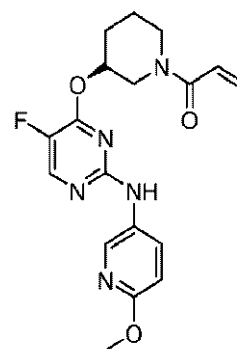
I-177



I-178



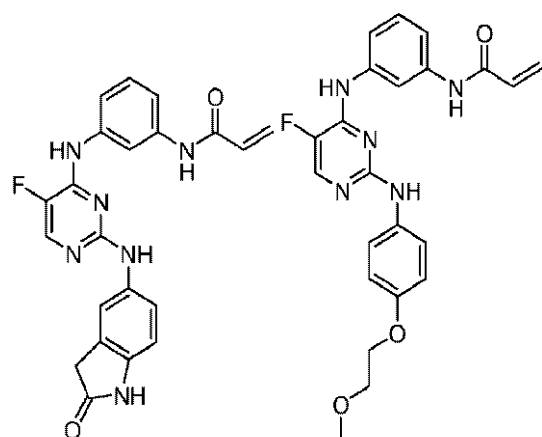
I-179



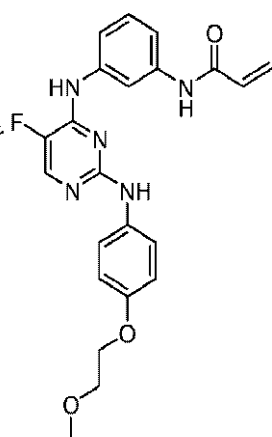
I-180

【 0 2 3 8 】

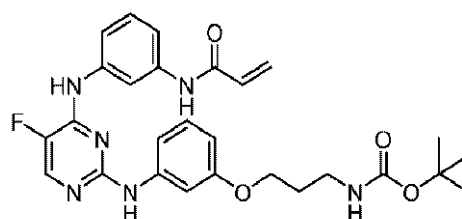
【表 5 - 1 8】



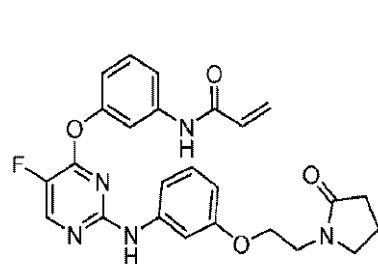
I-181



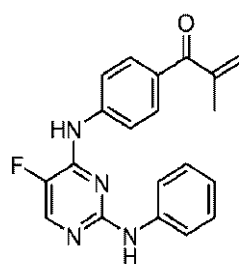
I-182



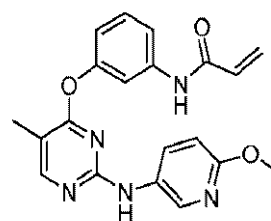
I-183



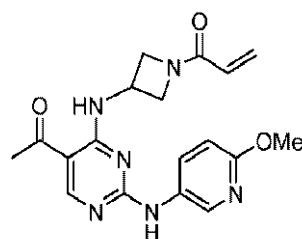
I-184



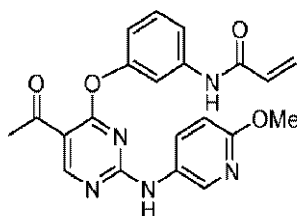
I-185



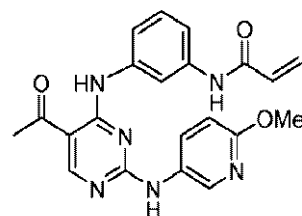
I-186



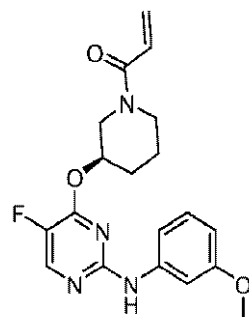
I-187



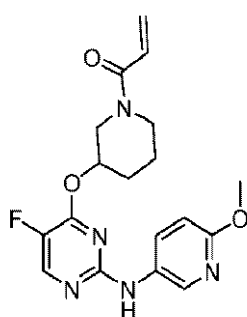
I-188



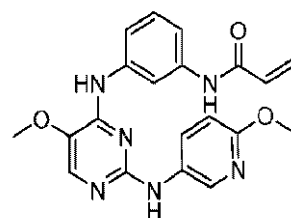
I-189



I-190



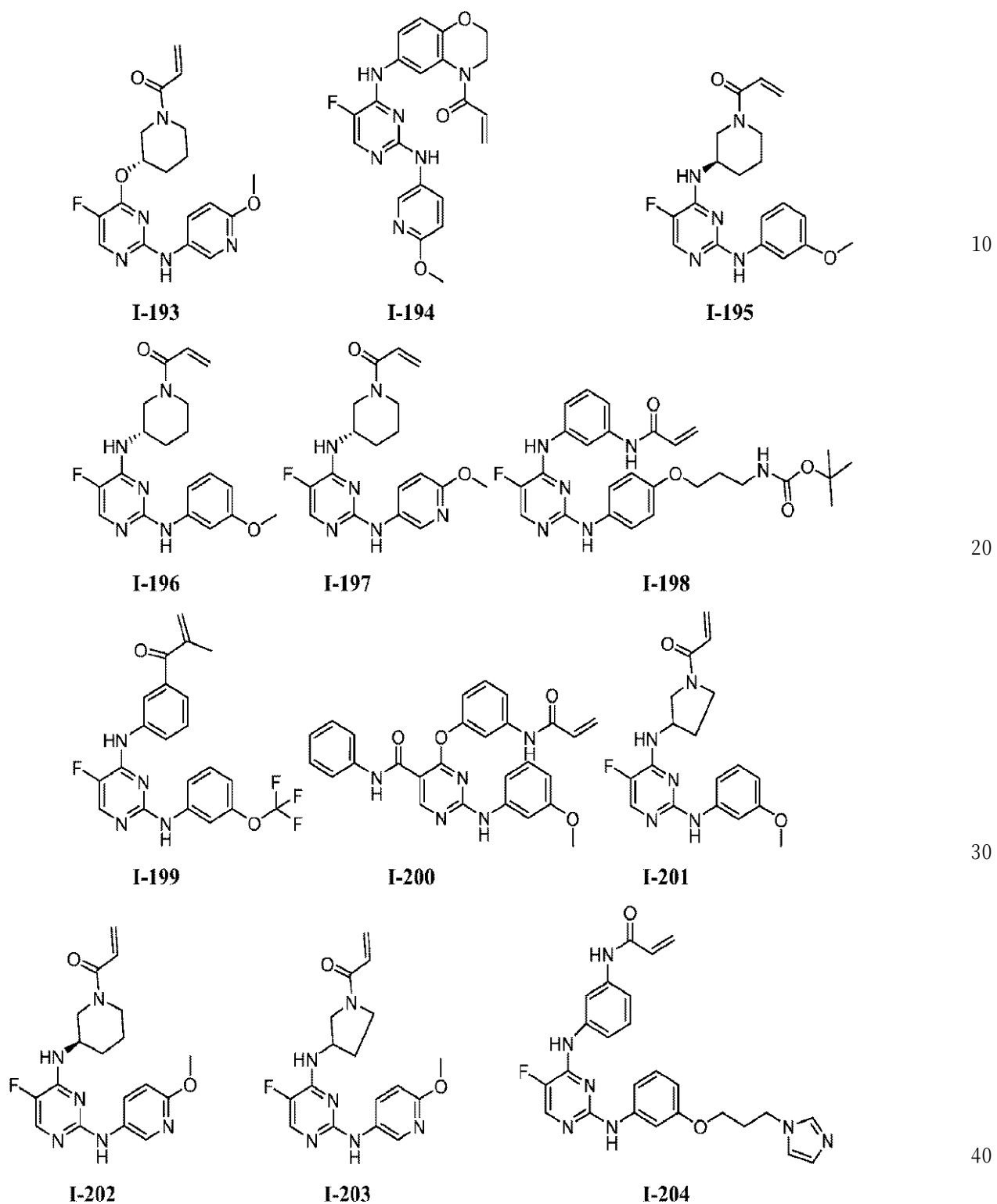
I-191



I-192

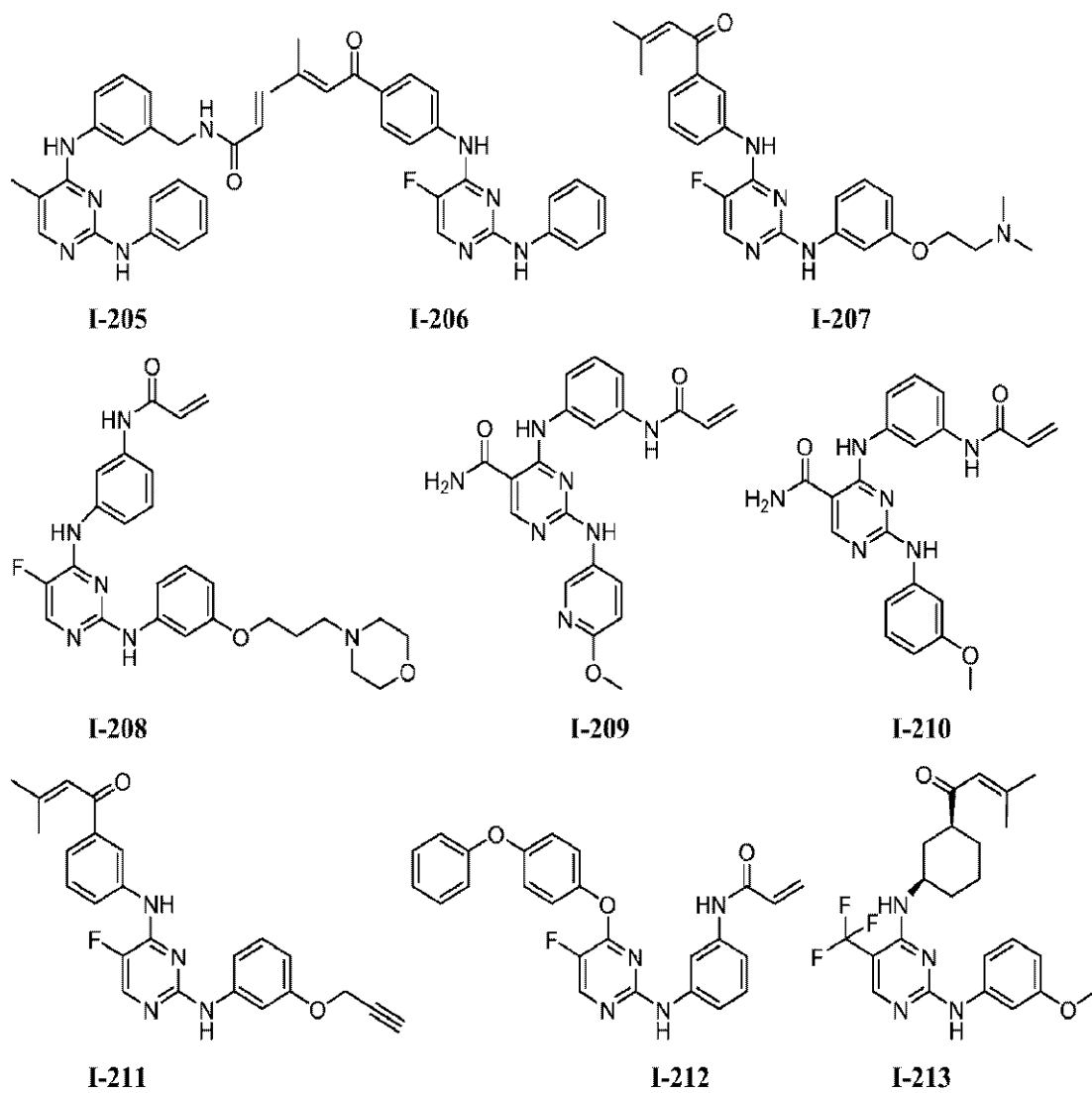
【 0 2 3 9】

【表 5 - 1 9】



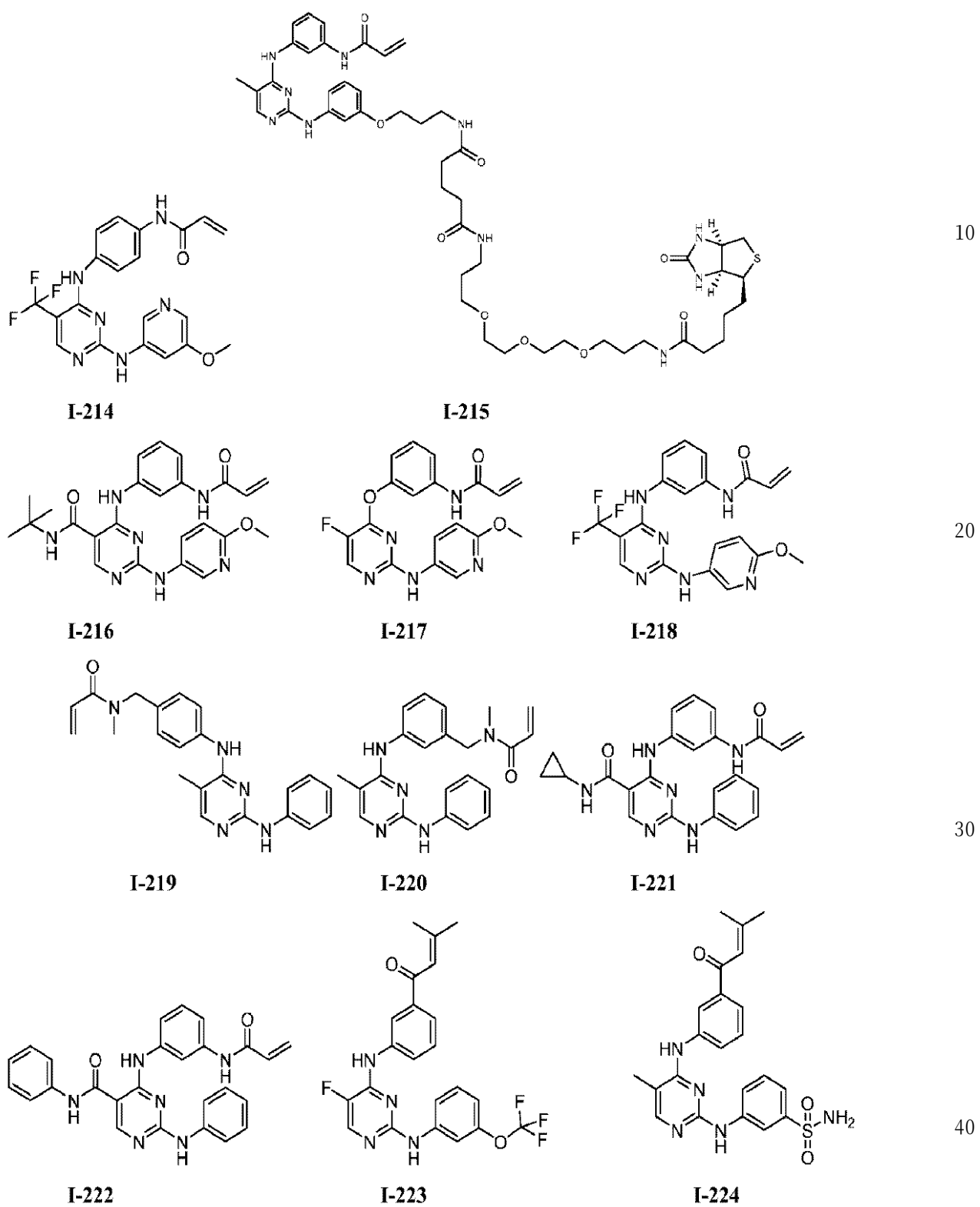
【 0 2 4 0 】

【表 5 - 2 0】

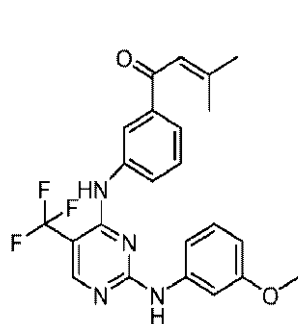


【 0 2 4 1】

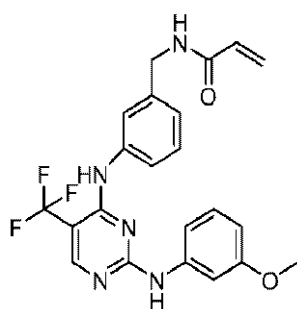
【表 5 - 2 1】



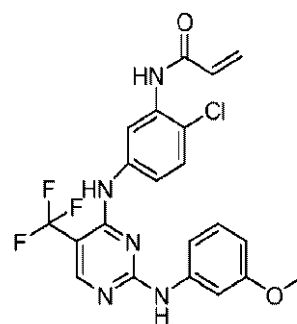
【表 5 - 2 2】



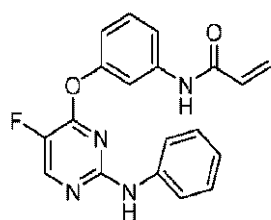
I-225



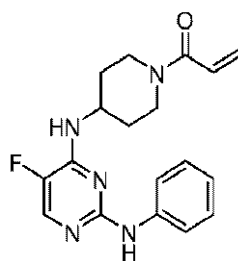
I-226



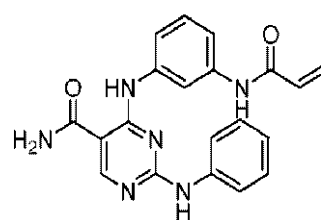
I-227



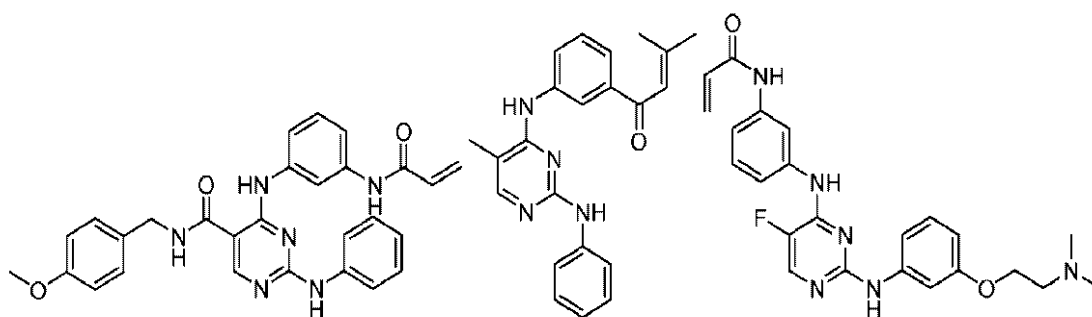
I-228



I-229



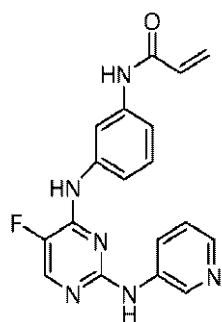
I-230



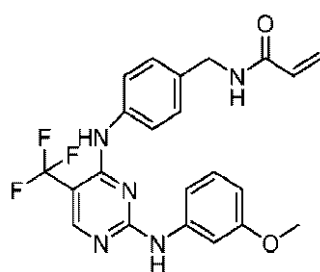
I-231

I-232

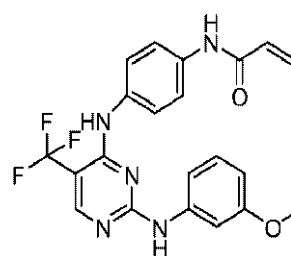
I-233



I-234



I-235



I-236

【 0 2 4 3 】

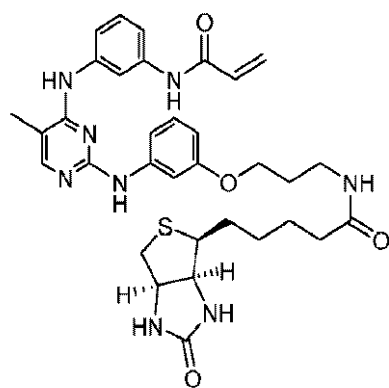
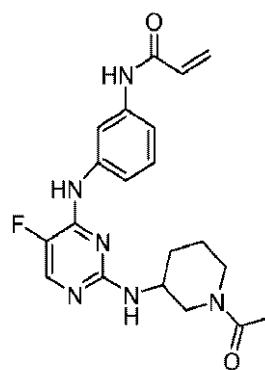
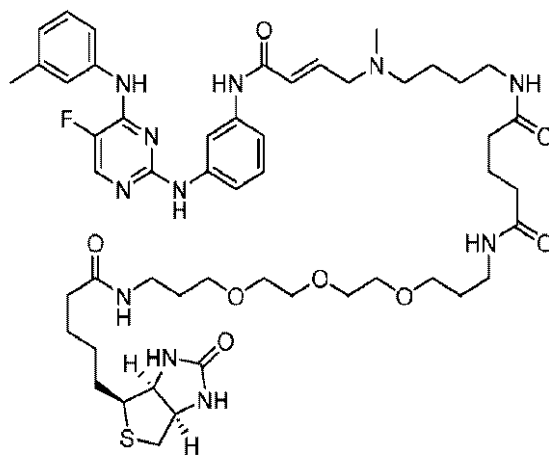
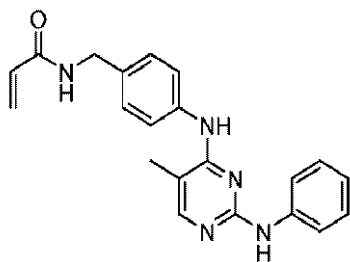
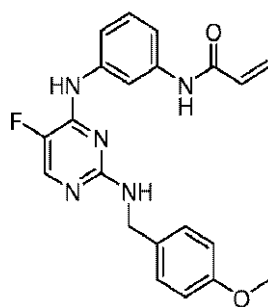
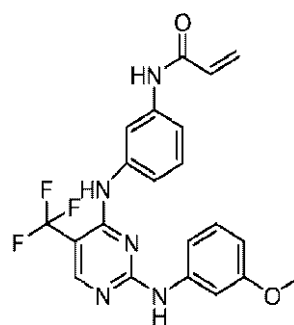
10

20

30

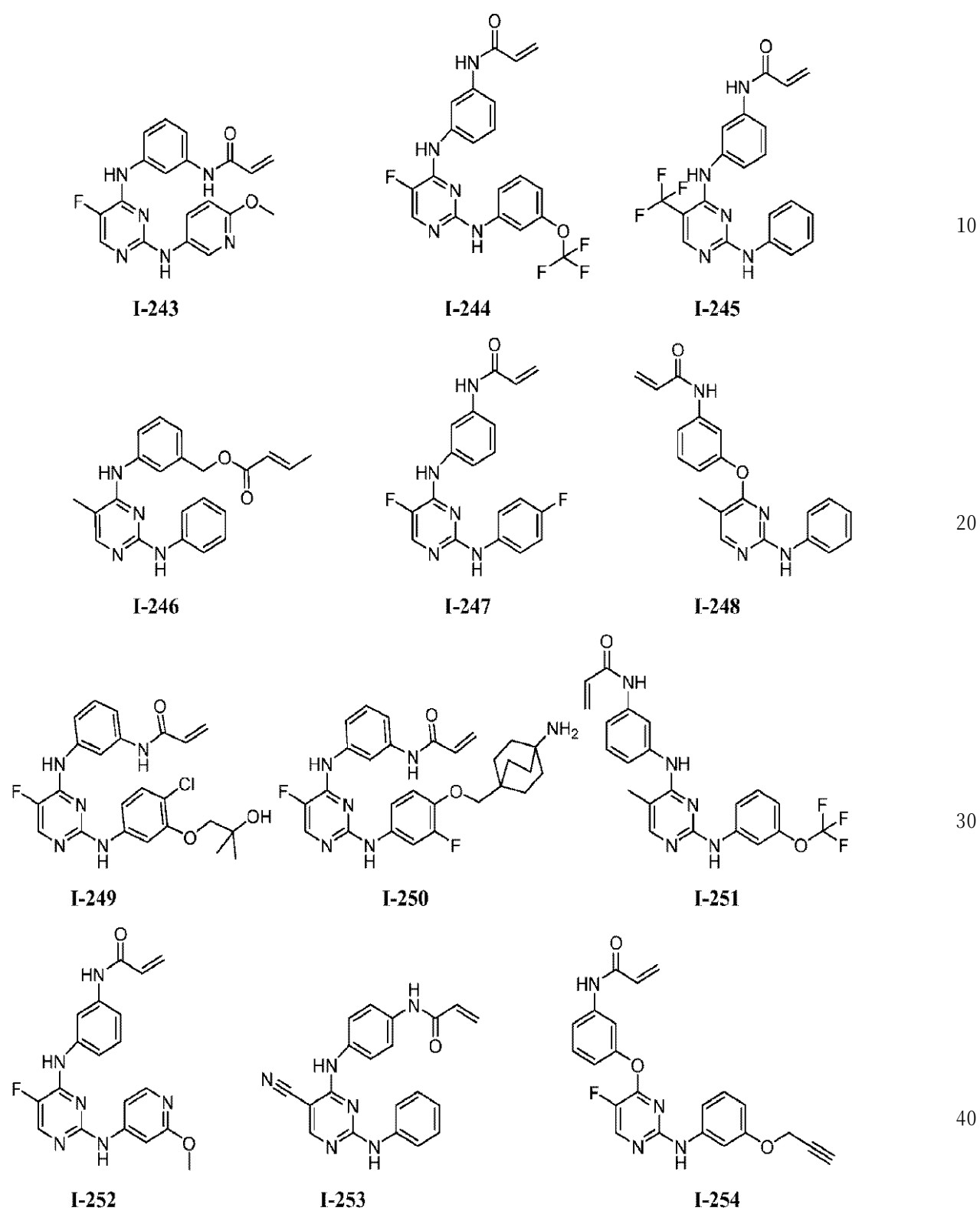
40

【表 5 - 2 3】

**I-237****I-238****I-239****I-240****I-241****I-242**

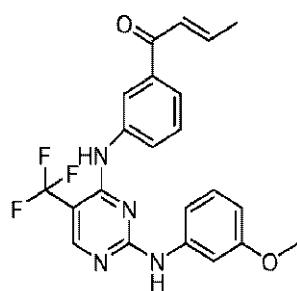
【 0 2 4 4 】

【表 5 - 2 4】

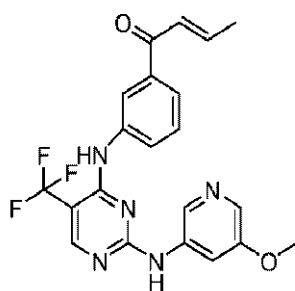


【 0 2 4 5】

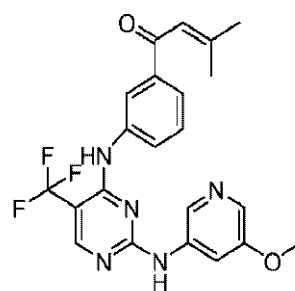
【表 5 - 2 5】



I-255

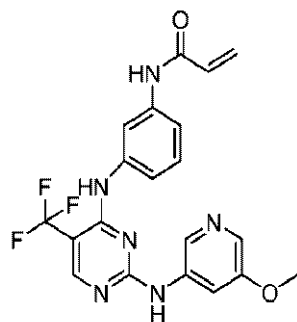


I-256

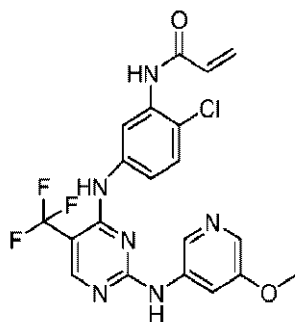


I-257

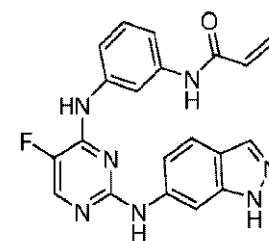
10



I-258

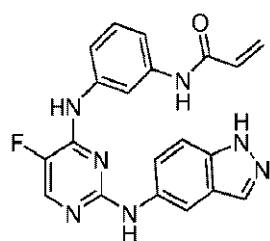


I-259

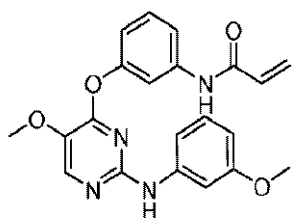


I-260

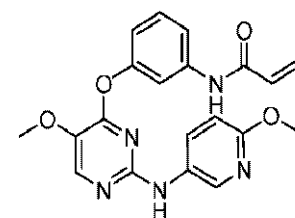
20



I-261

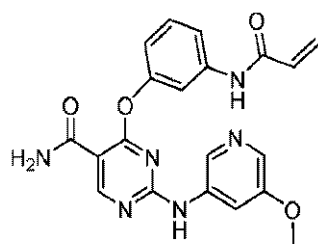


I-262

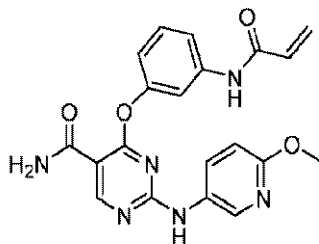


I-263

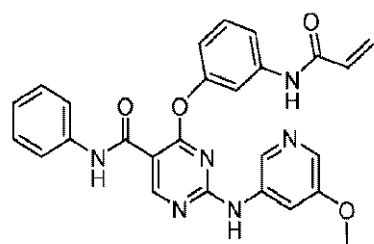
30



I-264



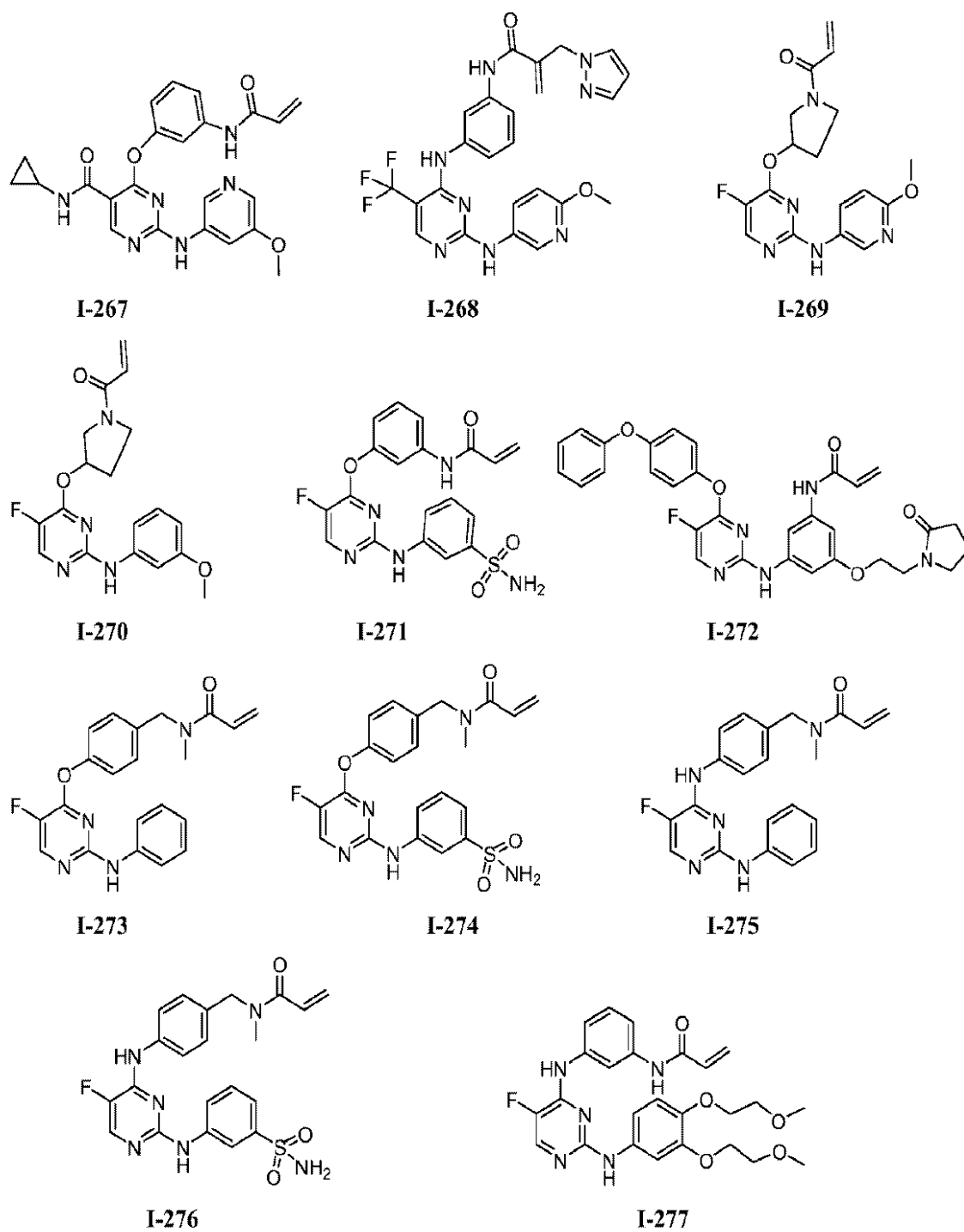
I-265



I-266

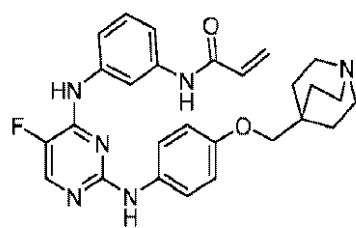
【 0 2 4 6 】

【表 5 - 2 6】

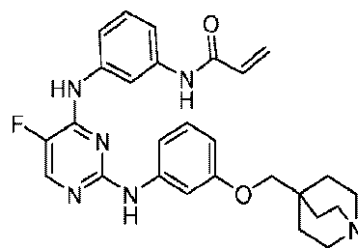


【 0 2 4 7】

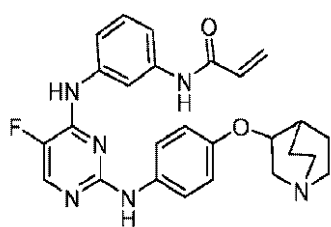
【表 5 - 2 7】



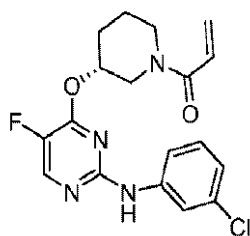
I-278



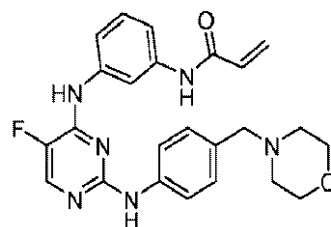
I-279



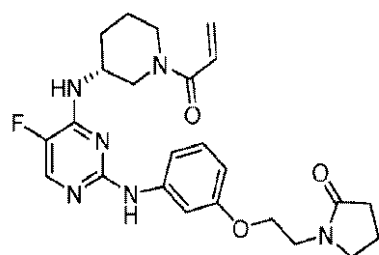
I-280



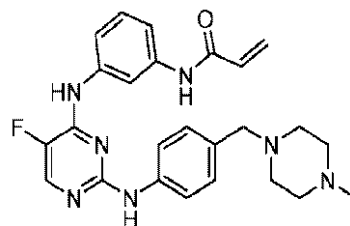
I-281



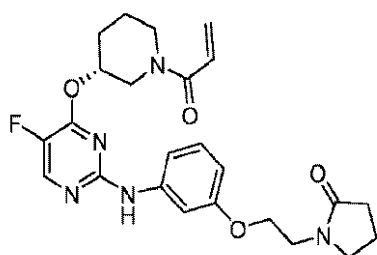
I-282



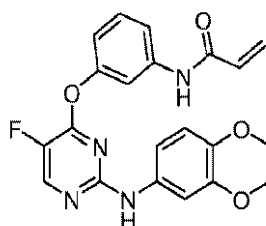
I-283



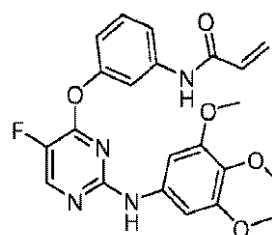
I-284



I-285



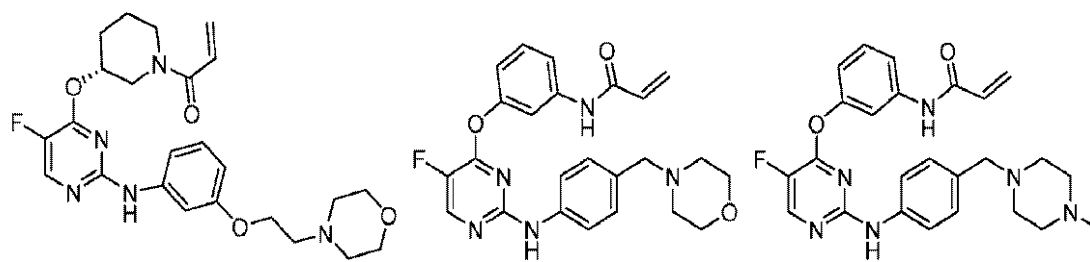
I-286



I-287

【 0 2 4 8 】

【表 5 - 2 8】

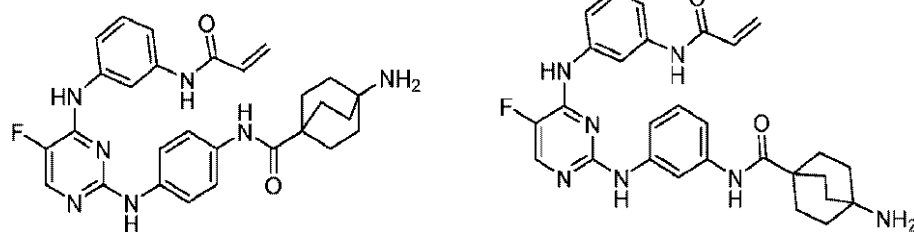


I-288

I-289

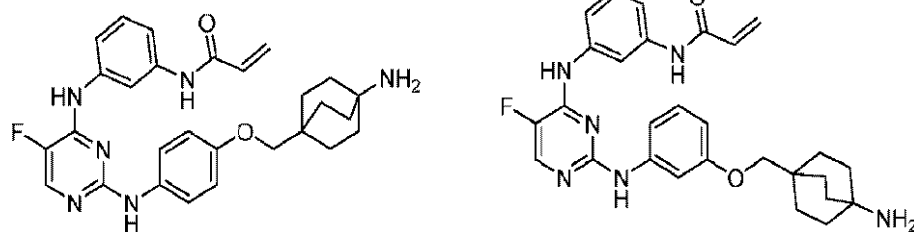
I-290

10



I-291

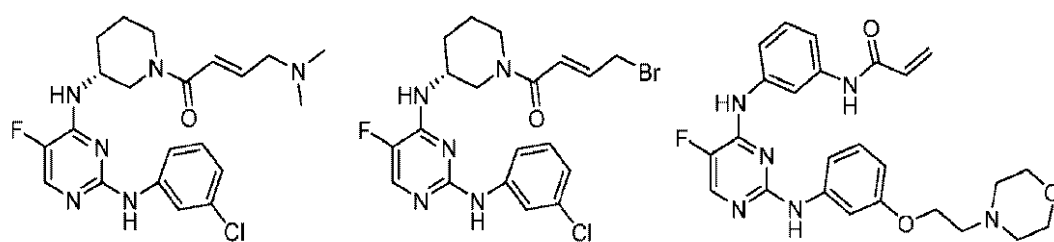
I-292



I-293

I-294

20



I-295

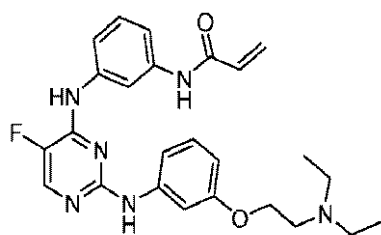
I-296

I-297

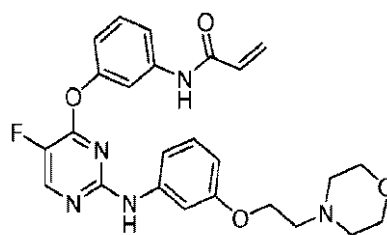
30

【 0 2 4 9 】

【表 5 - 2 9】

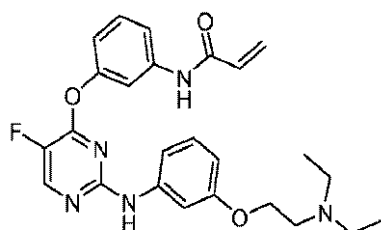


I-298

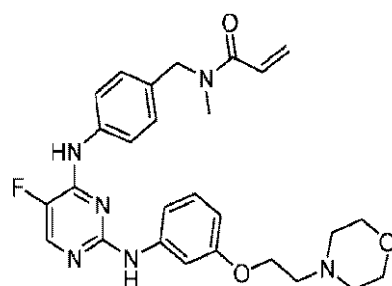


I-299

10

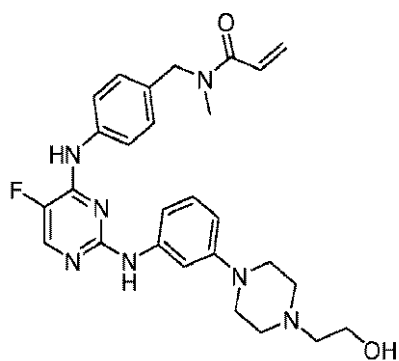


I-300

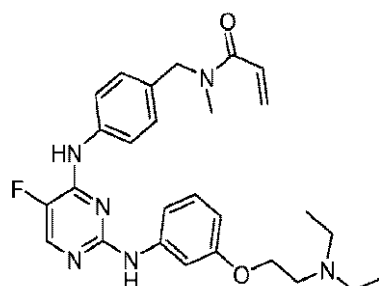


I-301

20

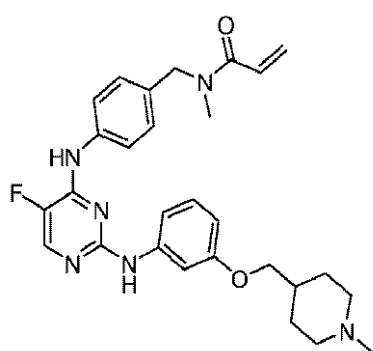


I-302

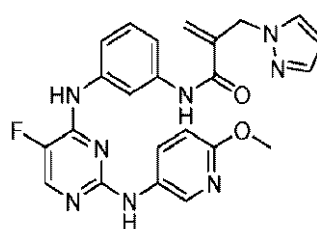


I-303

30



I-304

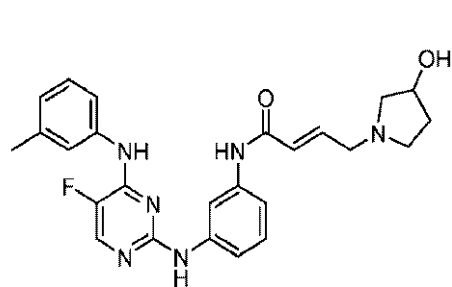


I-305

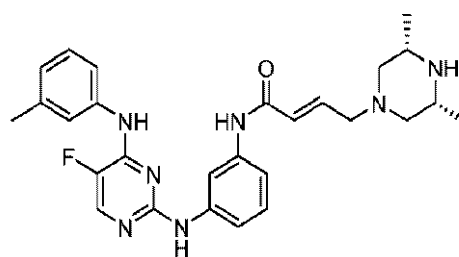
40

【 0 2 5 0 】

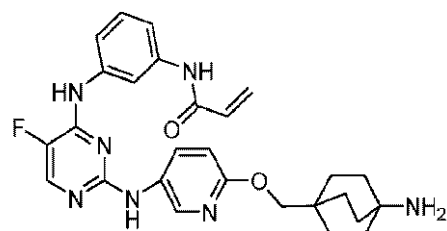
【表 5 - 3 0】



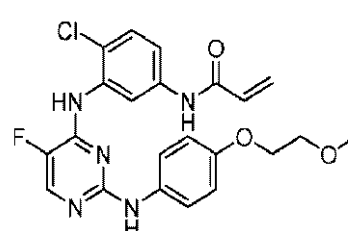
I-306



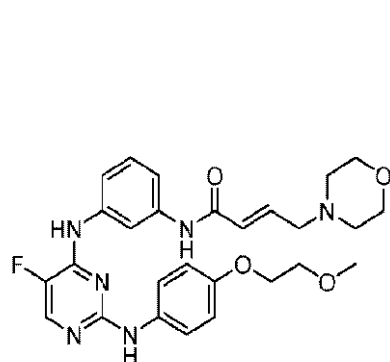
I-307



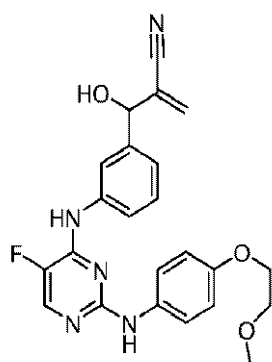
I-308



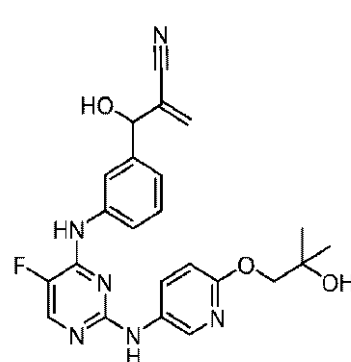
I-309



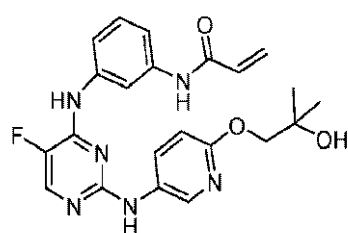
I-310



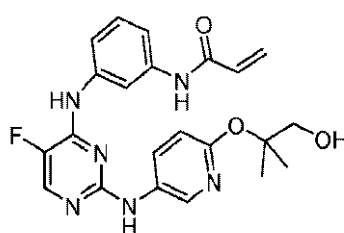
I-311



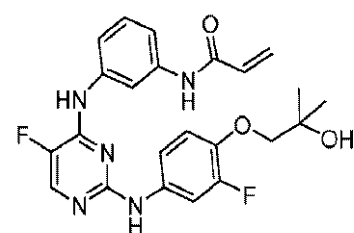
I-312



I-313



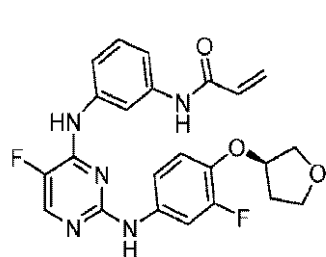
I-314



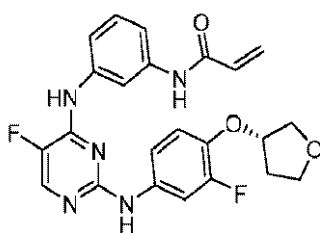
I-315

【 0 2 5 1 】

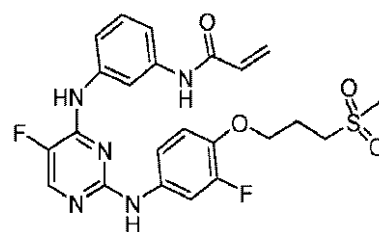
【表 5 - 3 1】



I-316

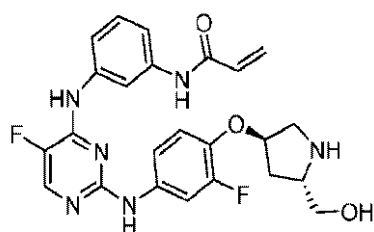


I-317

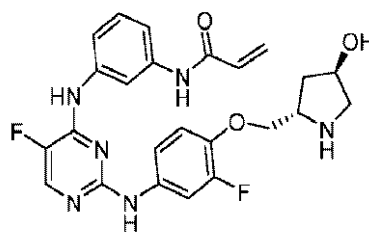


I-318

10

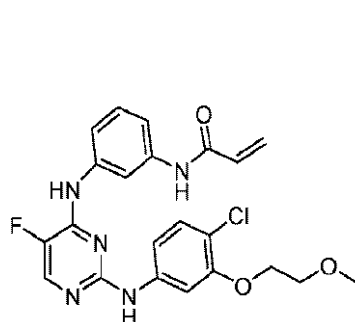


I-319

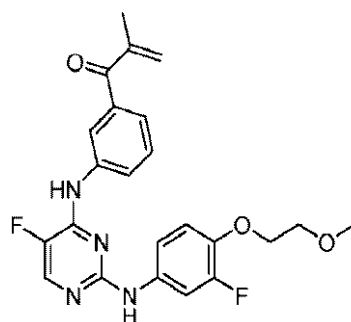


I-320

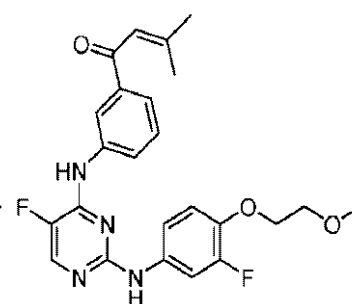
20



I-321

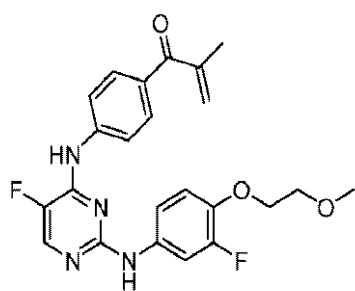


I-322

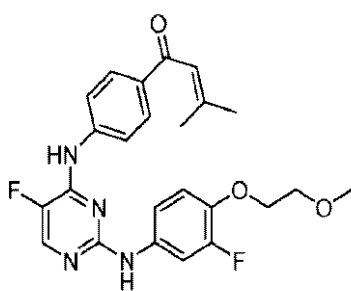


I-323

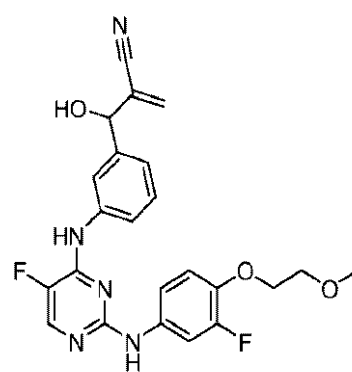
30



I-324



I-325

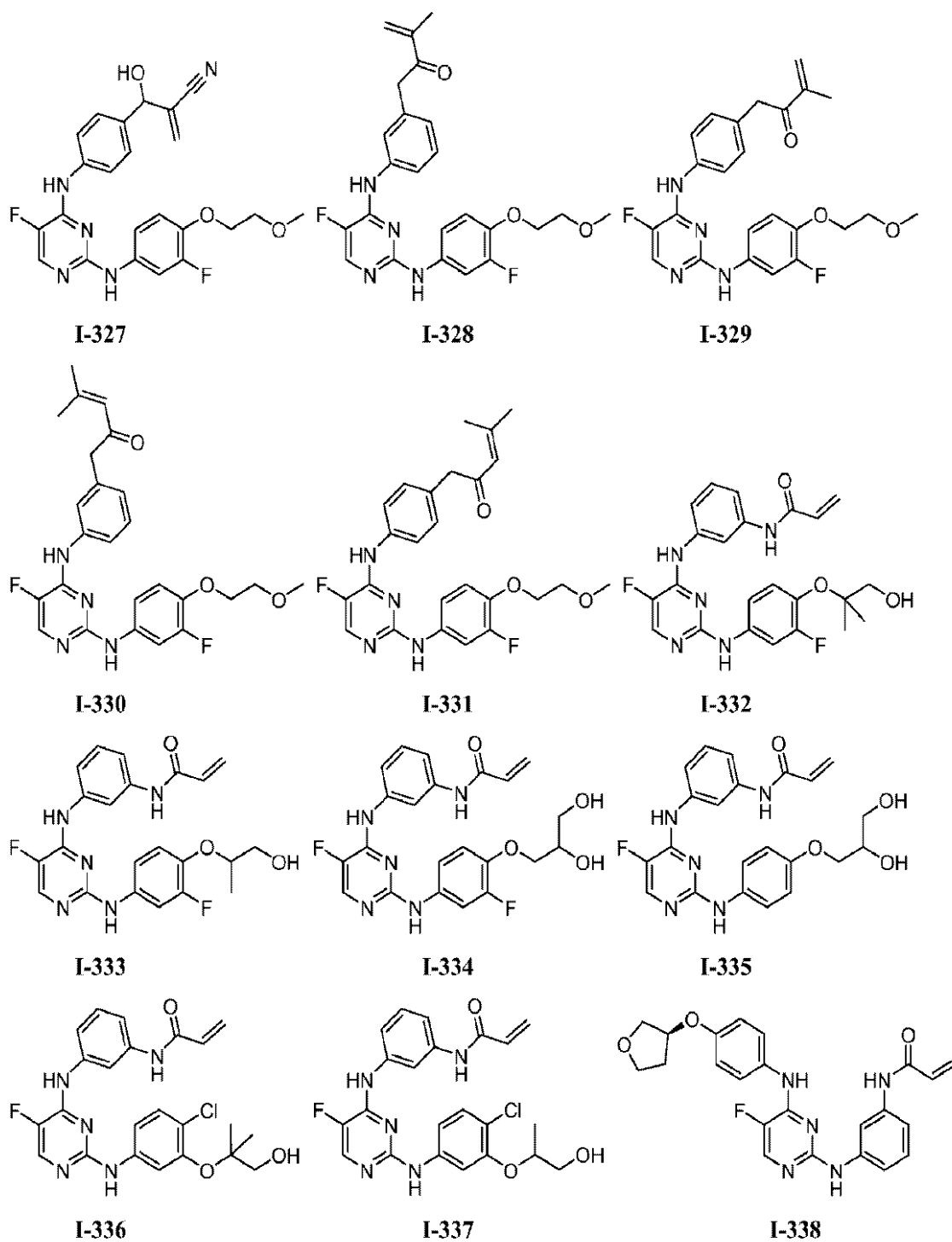


I-326

40

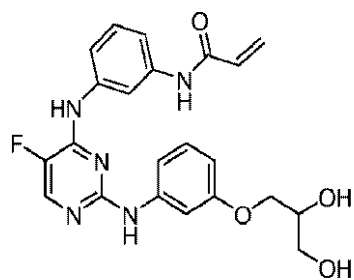
【 0 2 5 2】

【表 5 - 3 2】

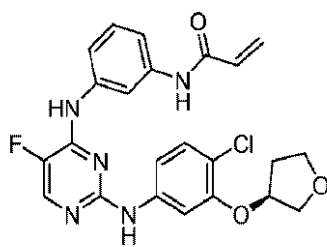


【 0 2 5 3 】

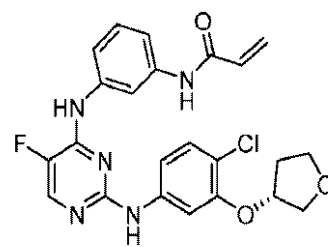
【表 5 - 3 3】



I-339

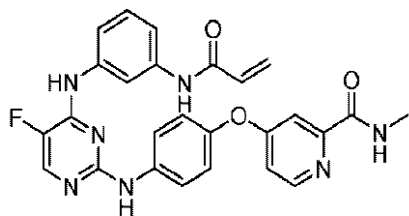


I-340

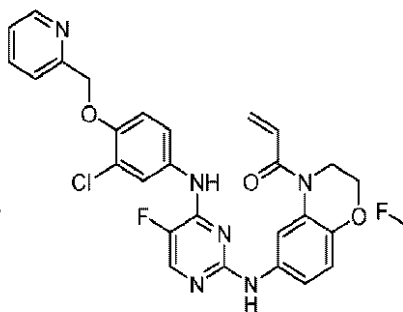


I-341

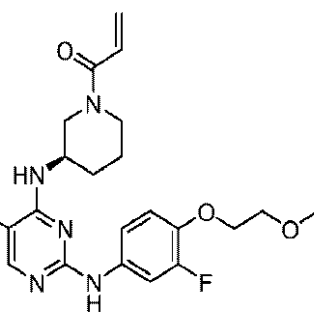
10



I-342

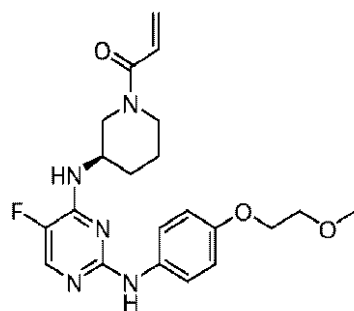


I-343

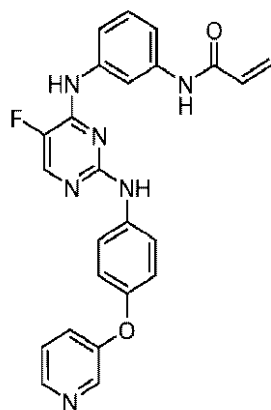


I-344

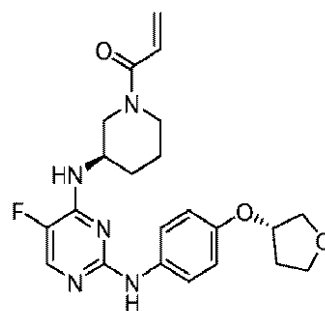
20



I-345



I-346

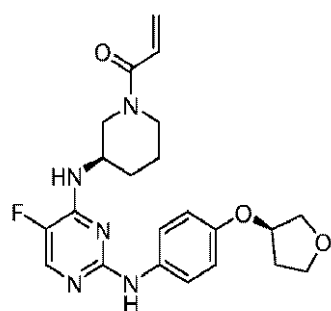


I-347

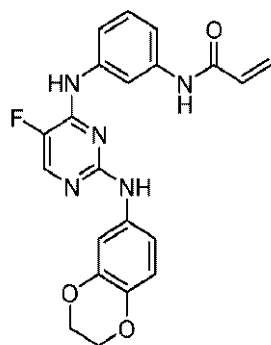
30

【 0 2 5 4 】

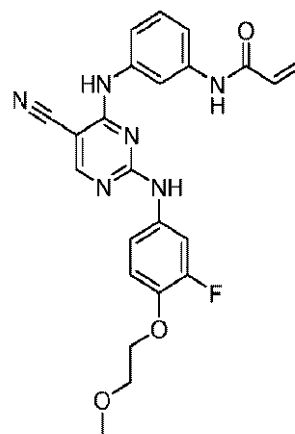
【表 5 - 3 4】



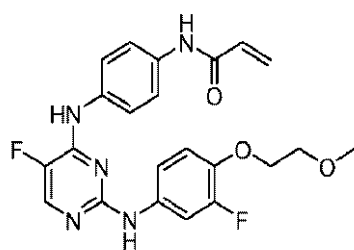
I-348



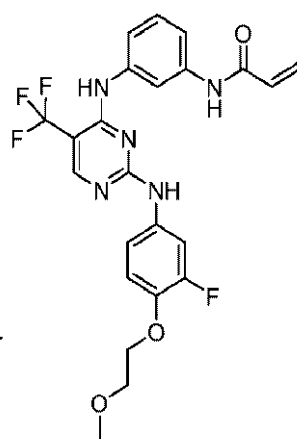
I-349



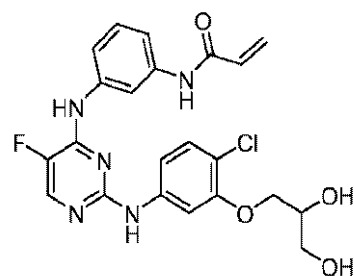
I-350



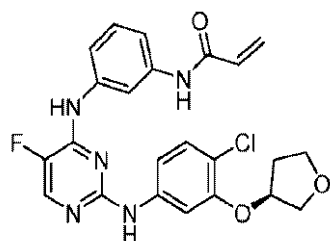
I-351



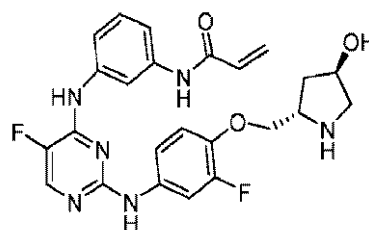
I-352



I-353



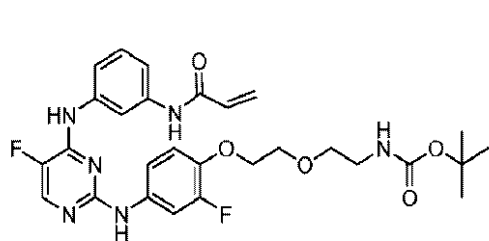
I-354



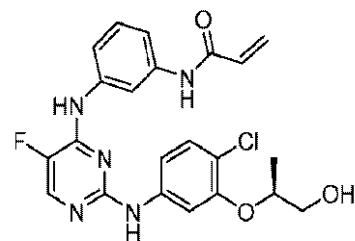
I-355

【 0 2 5 5】

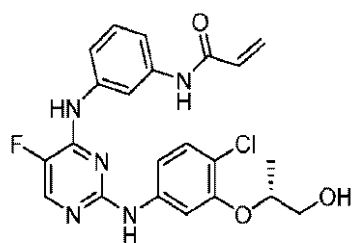
【表 5 - 3 5】



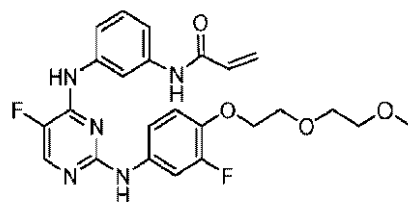
I-356



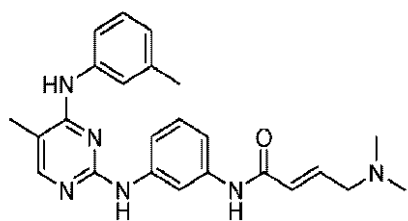
I-357



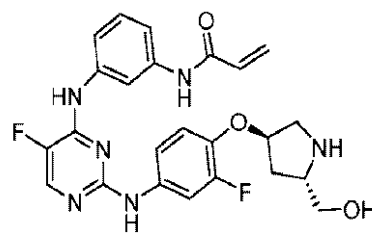
I-358



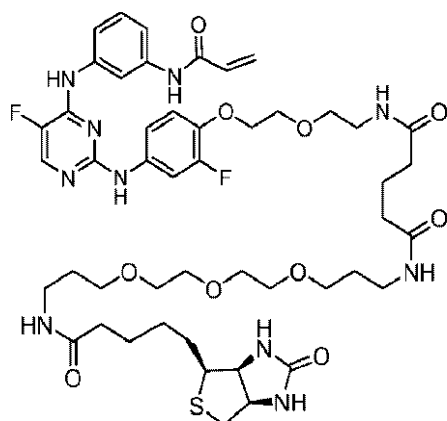
I-359



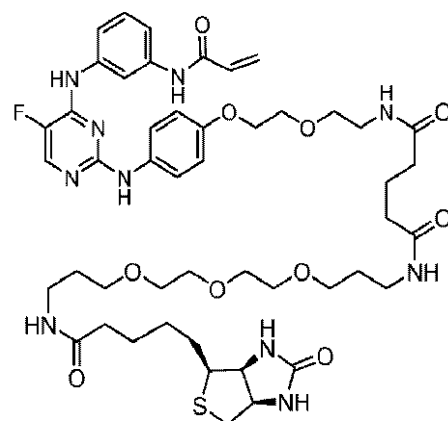
I-360



I-361



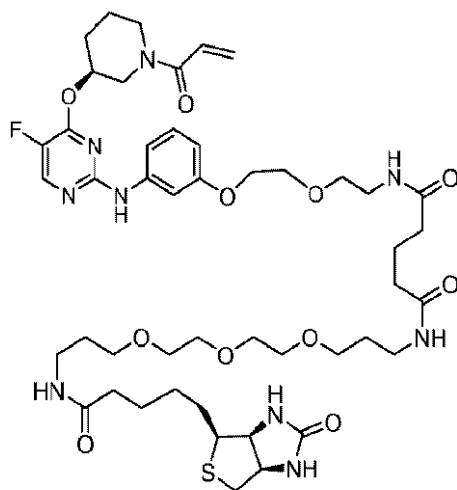
I-362



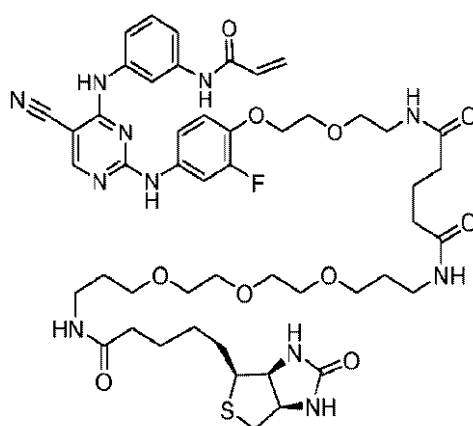
I-363

【 0 2 5 6 】

10



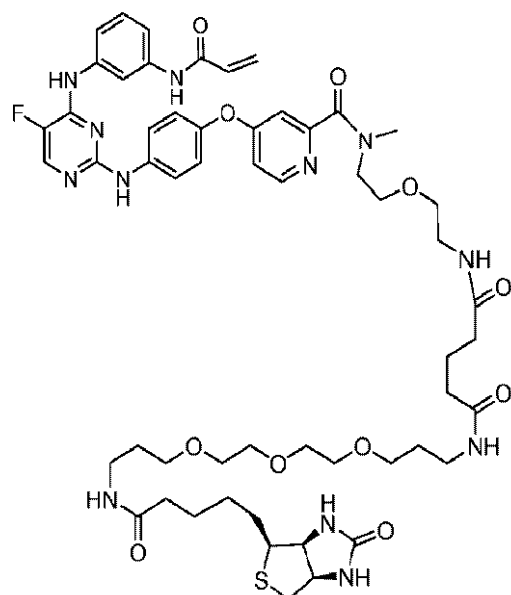
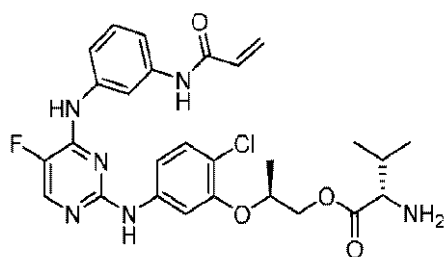
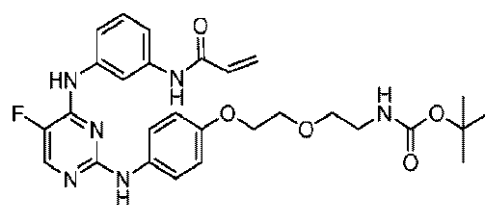
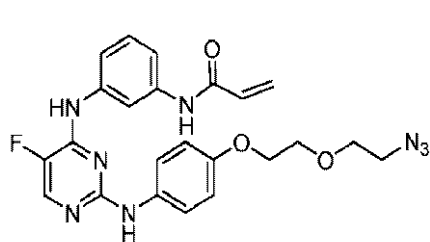
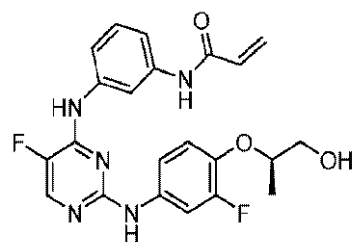
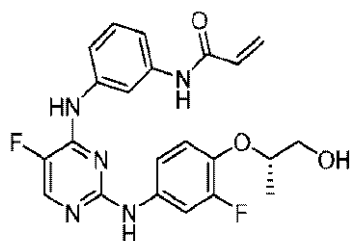
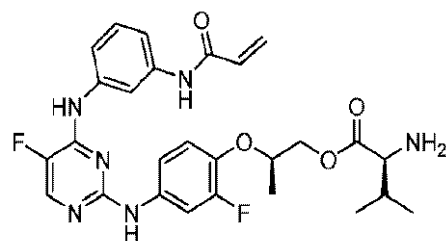
I-365



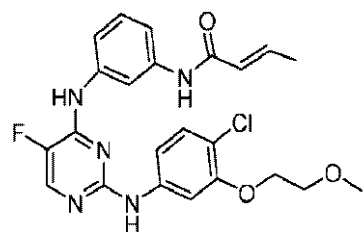
I-367

30

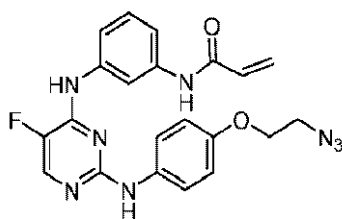
【表 5 - 3 7】

**I-368****I-369****I-370****I-371****I-372****I-373****I-374**

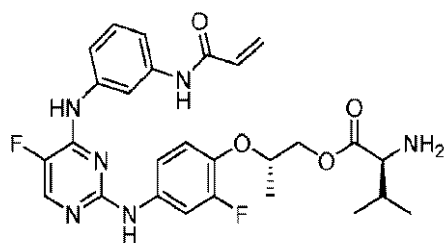
【表 5 - 3 8】



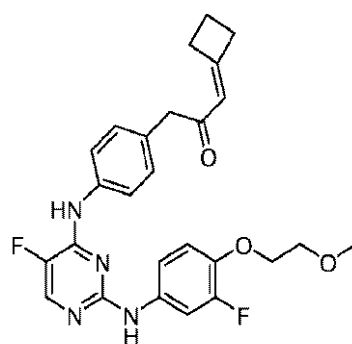
I-375



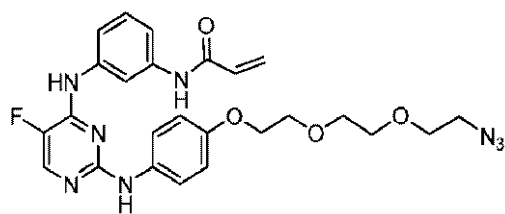
I-376



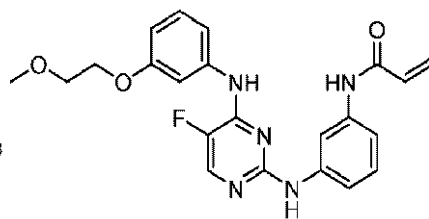
I-377



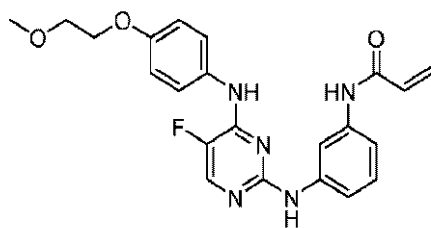
I-378



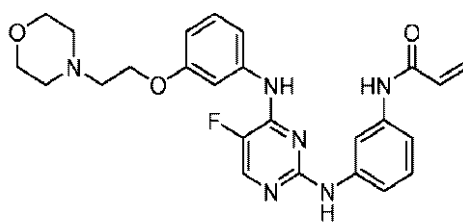
I-379



I-380



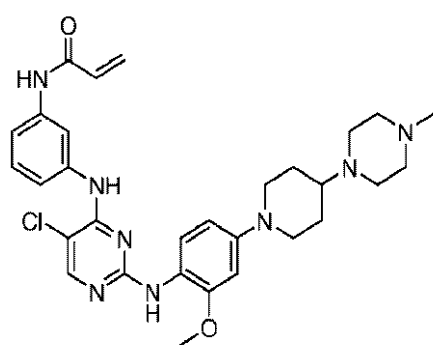
I-381



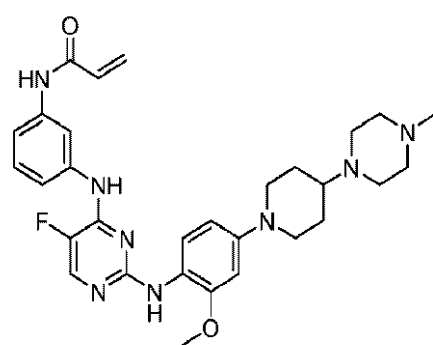
I-382

【 0 2 5 9 】

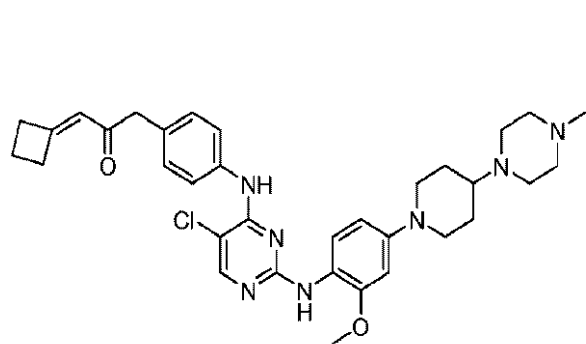
【表 5 - 3 9】



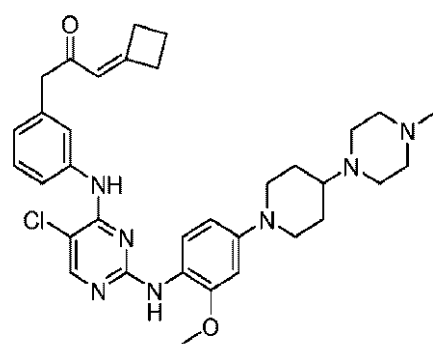
I-383



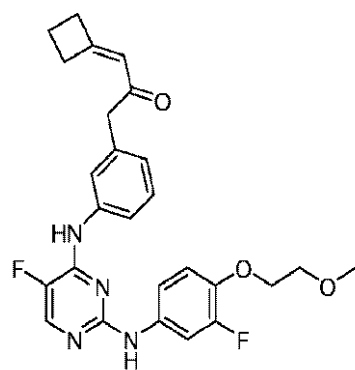
I-384



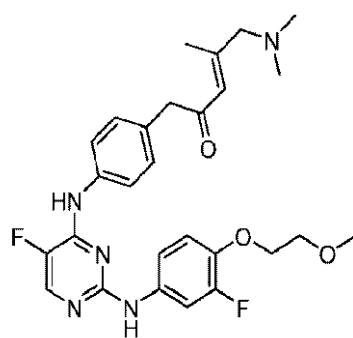
I-385



I-386



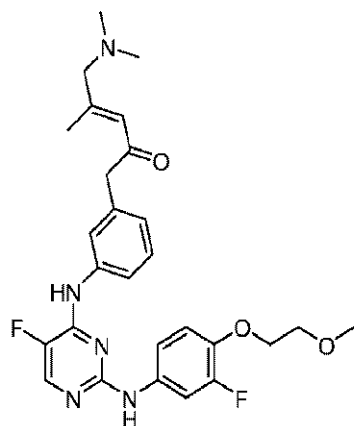
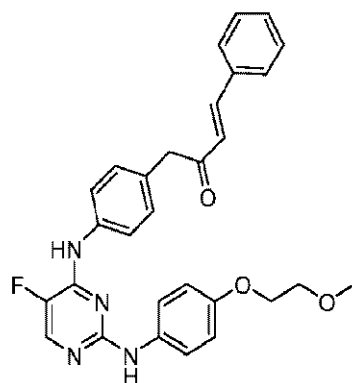
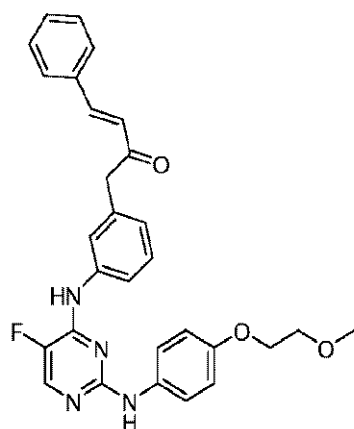
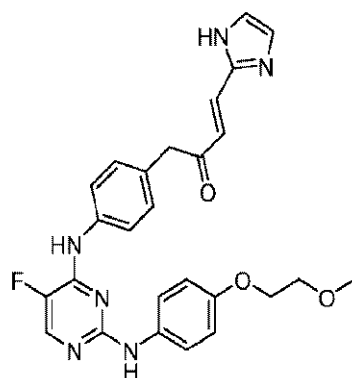
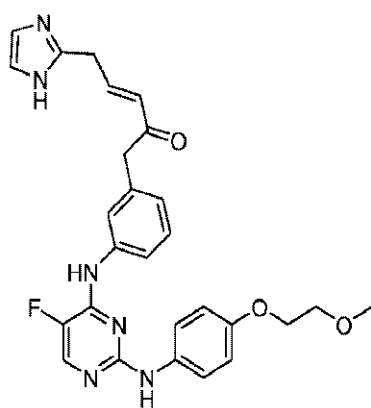
I-387



I-388

【 0 2 6 0 】

【表 5 - 4 0】

**I-389****I-390****I-391****I-392****I-393**

特定の実施形態では、本発明は、上記表 5 で示す任意の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【 0 2 6 1 】

特定の実施形態では、本発明は：

【 0 2 6 2 】

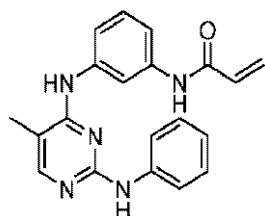
10

20

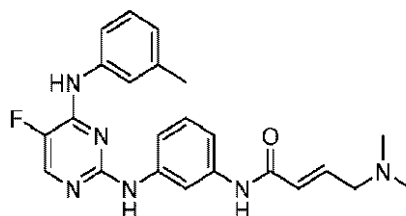
30

40

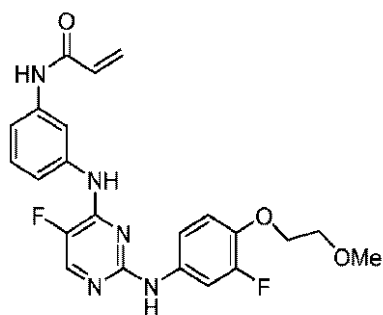
【化 4 2】



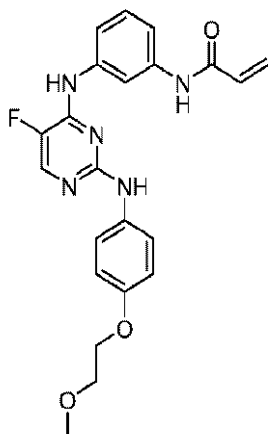
I-7



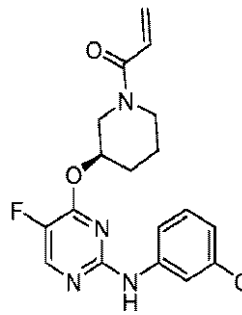
I-4



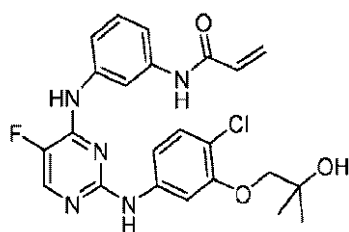
I-96



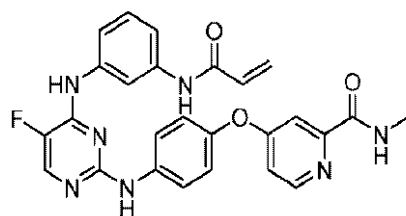
I-182



I-190



I-249



I-342

から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0263】

本明細書で説明するように、本発明の化合物は、E r b B 1、E r b B 2、E r b B 3 および E r b B 4 またはその変異体の少なくとも1つの不可逆的阻害剤である。いくつかの実施形態では、提供化合物は、T E C キナーゼ（例えば、B T K）およびJ A K 3の不可逆的阻害剤である。当業者は本発明の特定の化合物が可逆的阻害剤であることを理解されよう。特定の実施形態では、そうした化合物はアッセイ比較化合物として有用である。他の実施形態では、そうした可逆性化合物は、E r b B 1、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、T E C キナーゼおよび／またはJ A K 3またはその変異体の阻害剤として有用であり、したがって、本明細書で説明する1つまたは複数の障害を治療するのに有用である。本発明の例示的可逆性化合物は以下の構造を有する化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0264】

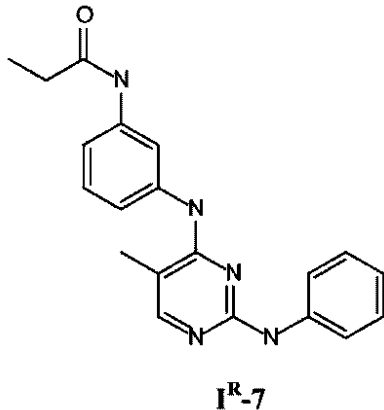
10

20

30

40

【化 4 4】



10

【0265】

4. 使用、処方および投与 薬学的に許容される組成物

他の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその誘導体および薬学的に許容される担体、補助剤または媒体を含む組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的試料または患者において、タンパク質キナーゼ、特に ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TECキナーゼおよび／または JAK3 またはその変異体の少なくとも1つを、測定可能な程度に阻害するのに有効な量である。特定の実施形態では、本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的試料または患者において、ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TECキナーゼおよび／または JAK3 またはその変異体の少なくとも1つを、測定可能な程度に阻害するのに有効な量である。特定の実施形態では、本発明の組成物を、そうした組成物を必要とする患者に投与するために処方する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物を、患者に経口投与するために処方する。

20

【0266】

本明細書で用いる「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

30

【0267】

「薬学的に許容される担体、補助剤または媒体」という用語は、それを用いて処方される化合物の薬理学的活性を無効にしない非毒性担体、補助剤または媒体を指す。本発明の組成物で使用する薬学的に許容される担体、補助剤または媒体には、これらに限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸もしくはソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が含まれる。

40

【0268】

「薬学的に許容される誘導体」は、レシピエントに投与して、直接的かまたは間接的に、本発明の化合物あるいは阻害剤として活性な代謝産物またはその残基を提供できる本発明の化合物の任意の非毒性塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体を意味する。

【0269】

本明細書で用いる「阻害剤として活性な代謝産物またはその残基」という用語は、代謝産物またはその残基が ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TECキナーゼおよび／または JAK3 またはその変異体の少なくとも1つの阻害剤でもあることを意

50

味する。

【0270】

本発明の組成物は、経口、非経口、吸入噴霧、局所、経直腸、経鼻、頬側、経膈または埋め込み式リザーバーにより投与することができる。本明細書で用いる「非経口」という用語には、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内および頭蓋内への注射または注入技術が含まれる。組成物は、経口、腹腔内または静脈内で投与することが好ましい。本発明の組成物の滅菌注射剤の形態は、水性または油性の懸濁液であってよい。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、当業界で公知の技術に従って処方することができる。滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中の滅菌注射液剤または懸濁剤、例えば1, 3-ブタンジオール中の液剤であってもよい。使用できる許容される媒体および溶媒には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁化媒体として慣用的に使用される。

10

【0271】

そのために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の滅菌固定油を用いることができる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射剤の調製に有用であり、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油（特にそのポリオキシエチル化されたタイプのもの）も同様に有用である。これらの油状液剤または懸濁剤は、カルボキシメチルセルロース、または乳剤および懸濁剤を含む薬学的に許容される剤形の調製で通常用いられる同様の分散剤などの長鎖アルコール希釈剤または分散剤も含むことができる。Tweens、Spansなどの他の通常使用される界面活性剤、および、薬学的に許容される固体、液体または他の剤形の製造において通常使用される他の乳化剤または生物学的利用能増進剤を処方のために使用することができる。

20

【0272】

本発明の薬学的に許容される組成物は、これらに限定されないが、カプセル剤、錠剤、水性の懸濁剤または液剤を含む経口的に許容される任意の剤形で経口投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、通常使用される担体には、ラクトースやトウモロコシでんぷんが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑剤も通常添加される。カプセルの形態での経口投与に有用な希釈剤には、ラクトースや乾燥トウモロコシでんぷんが含まれる。経口使用のために水性懸濁剤が必要な場合、活性成分を、乳化剤および懸濁化剤と混合する。望むなら、特定の甘味剤、香味剤または着色剤も加えることができる。

30

【0273】

あるいは、本発明の薬学的に許容される組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与することができる。これらは、その薬剤を、室温で固体であるが直腸温度で液体であり、したがって直腸内で溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。そうした材料には、ココアバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが含まれる。

【0274】

本発明の薬学的に許容される組成物は、特に、治療の標的が、眼、皮膚または下部腸管の疾患などの局所使用により容易に到達できる領域または器官を含む場合、局所で投与することもできる。適切な局所処方物は、これらの領域または器官のそれぞれを目的として容易に調製される。

40

【0275】

下部腸管のための局所使用は、直腸坐剤処方（上記参照）または適切なかん腸製剤で実施することができる。局所用経皮パッチも使用することができる。

【0276】

局所使用のために、提供される薬学的に許容される組成物は、1つまたは複数の担体中に懸濁または溶解させた活性成分を含む適切な軟膏剤で処方することができる。本発明の化合物の局所投与のための担体には、これらに限定されないが、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物

50

、乳化剤および水が含まれる。あるいは、提供される薬学的に許容される組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体中に懸濁または溶解させた活性成分を含む適切なローション剤またはクリーム剤で処方することができる。適切な担体には、これらに限定されないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。

【0277】

眼での使用のために、提供される薬学的に許容される組成物は、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤を用いてかまたは用いずに、等張性のpH調節滅菌食塩水中の微粉末懸濁剤として、または、好ましくは等張性のpH調節滅菌食塩水中の液剤として処方することができる。あるいは、眼での使用のために、薬学的に許容される組成物を、ワセリンなどの軟膏剤で処方することができる。

10

【0278】

本発明の薬学的に許容される組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入により投与することもできる。そうした組成物は、製剤処方技術分野で周知の技術によって調製され、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、生物学的利用能を促進させる吸収促進剤、フルオロカーボンおよび／または他の慣用的な可溶化剤または分散剤を用いて、生理食塩水中の液剤として調製することができる。

【0279】

本発明の薬学的に許容される組成物は、経口投与用に処方することが最も好ましい。

20

【0280】

担体材料と混合して単一剤形の組成物を得ることができる本発明の化合物の量は、治療を受ける宿主、具体的な投与方式によって変わることになる。好ましくは、提供される組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の範囲の阻害剤の投薬量が、これらの組成物を受け入れる患者に投与されるように処方すべきである。

【0281】

特定の任意の患者に対する具体的な投薬および治療レジメンは、使用する具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組合せ、ならびに担当医の判断および治療を受ける具体的な疾患の重篤度を含む様々な因子に依存することも理解すべきである。組成物中の本発明の化合物の量は、組成物中の具体的な化合物にも依存する。

30

【0282】

化合物および薬学的に許容される組成物の使用

本明細書で説明する化合物および組成物は一般に、1つまたは複数の酵素のタンパク質キナーゼ活性を阻害するのに有用である。

【0283】

薬物耐性は、標的療法についての重要な課題として浮き上がってきている。例えば、薬物耐性は、Gleevec（登録商標）およびIressa（登録商標）ならびに開発中のいくつかの他のキナーゼ阻害剤について報告されている。さらに、薬物耐性はcKitおよびPDGFR受容体についても報告されている。不可逆的阻害剤は、薬物耐性形態のタンパク質キナーゼに対して有効であると報告されている（Kwak、E. L.、R. Sordellaら（2005年）。「EGF受容体の不可逆的阻害剤はゲフィチニブに対する獲得耐性を回避することができる」。PNAS 102巻（21号）：7665~7670頁）。特定の理論に拘泥するわけではないが、本発明の化合物は、薬物耐性形態のタンパク質キナーゼの有効な阻害剤であると考えられる。

40

【0284】

本明細書で用いる「臨床薬物耐性」という用語は、薬物標的における変異の結果としての薬物療法に対する薬物標的の感受性の損失を指す。

【0285】

本明細書で用いる「耐性」という用語は、標的タンパク質をコード化する野生型核酸配

50

列および／または標的のタンパク質配列の変化であって、阻害剤の標的タンパク質に対する阻害効果を低減させるかまたは終わらせる変化を指す。

【0286】

本明細書で説明する化合物および組成物によって阻害され、それに対して本明細書で説明する方法が有用であるキナーゼの例には、ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TECキナーゼ（BTK、ITK、TEC、BMXおよびRLKを含む）、および／またはJAK3またはその変異体が含まれる。

【0287】

ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TECキナーゼおよび／またはJAK3またはその変異体の阻害剤として本発明において使用される化合物の活性は、インビトロ、インビボまたは細胞系でアッセイすることができる。インビトロでのアッセイは、活性化ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TECキナーゼおよび／またはJAK3またはその変異体のリン酸化活性および／または続く機能的結果かまたはATPase活性の阻害を判定するアッセイを含む。インビトロでの代替のアッセイは、阻害剤がErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TECキナーゼおよび／またはJAK3と結合する能力を定量化するものである。阻害剤結合は、結合する前に阻害剤を放射性同位体でラベル付けし、阻害剤／ErbB1、阻害剤／ErbB2、阻害剤／ErbB3、阻害剤／ErbB4、阻害剤／TECキナーゼ（すなわち、TEC、BTK、ITK、RLKおよびBMX）または阻害剤／JAK3複合体を単離し、結合した放射性標識の量を判定することによって測定することができる。あるいは、阻害剤の結合は、新規な阻害剤を、公知の放射性リガンドと結合したErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TECキナーゼおよび／またはJAK3でインキュベートする競合実験を実施して判定することができる。ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TECキナーゼおよび／またはJAK3またはその変異体の阻害剤として本発明で使用する化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例で示す。

【0288】

タンパク質チロシンキナーゼは、ATPまたはGTPからタンパク質基質上に位置するチロシン残基へのリン酸基の移動の触媒作用をする酵素の部類である。受容体チロシンキナーゼは、リン酸化イベントを介して二次伝達エフェクターを活性化することによって、細胞の外側から内側へシグナルを伝達するように作用する。様々な細胞過程は、増殖、炭水化物利用、タンパク質合成、血管形成、細胞成長、および細胞生存を含むこれらのシグナルによって促進される。

【0289】

(a) ErbBファミリー

受容体チロシンキナーゼの主要ファミリーであるErbB受容体は、チロシンキナーゼ活性を有する細胞外リガンド結合ドメイン、単一膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含む。ErbBファミリーは、ErbB1（EGFRとして一般に公知である）、ErbB2（HER2またはneuとして一般に公知である）、ErbB3（HER3として一般に公知である）およびErbB4（HER4として一般に公知である）を含む。種々の受容体ファミリーメンバーについて、10個を超えるリガンド（EGF、TGF α 、AR、BTC、EPR、HB-EGF、NRG-1、NRG-2、NRG-3、NRG-4を含む）が特定されている。リガンド結合すると、細胞外ドメインは構造変化を受け、ErbBファミリーの他のメンバーとのホモ二量体またはヘテロ二量体が形成される。二量化は、アダプタータンパク質および下流エフェクターのためのドッキング部位として働く細胞内ドメインにおける特定の残基のチロシンリン酸化を誘発する。いくつかの関連では、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）およびマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ経路の活性化が起こり、細胞の増殖および生存をもたらす（Lin, N. U.; Winer, E. P., Breast Cancer Res 6巻: 204~210頁、2004年）。

【0290】

ファミリーメンバー間の相互作用は、既知のリガンドをもたないErbB2およびキナーゼドメインであるErbB3の欠如によって必要となる。EGFR、ErbB3およびErbB4はリガンドと結合してErbB受容体のホモ二量化またはヘテロ二量化を誘発し、他方、ErbB2は好ましい二量化パートナーとして機能する。二量体の同一性が、どの下流経路を活性化するかを決定するため、対の組合せの組成物はシグナル多様化に重要である。ErbBシグナル伝達経路における代表的な下流遺伝子産物には、Shc、Grb2、SOS1、Ras、Raf1、Mek、ERK1、ERK2、ERα、Akt、mTOR、FKHR、p27、サイクリンD1、FasL、GSK-3、BadおよびSTAT3が含まれる。

【0291】

すべての充実性腫瘍の60%超は、これらのタンパク質またはそのリガンドの少なくとも1つを過剰発現するので、ヒト癌において、EGFRおよびErbBファミリーの他のメンバーが関与するという強力な先例がある。切断された細胞外ドメインを有する構成的に活性な発癌性EGFRvIII、変異体は、最大で乳癌の78%において存在すると報告されており、また、膠芽腫においても見出されている。EGFRの過剰発現は胸部、肺頭頸部、膀胱の腫瘍において見られるが、ErbB2発現はしばしば上皮由来のヒト腫瘍において増進される。チロシンキナーゼドメインにおける活性化変異が、非小細胞肺癌を有する患者において特定されている(Lin, N. U.; Winer, E. P., Breast Cancer Res 6巻: 204~210頁, 2004年)。ErbB1および/またはErbB2の増幅は、扁平上皮癌、唾液腺癌、卵巣癌および膵癌にも関与している(Cooper, G. C. Oncogenes, 第2版, Sudbury: Jones and Barlett, 1995年; Zhang, Y. ら, Cancer Res 66巻: 1025~32頁, 2006年)。ErbB2の過剰発現は、強力な形質転換活性を有するが、これは多分他のErbB受容体と協働するその能力のためである(Sherman, L. ら, Oncogene 18巻: 6692~99頁, 1999年)。実際、EGFRとErbB2の両方を過剰発現するいくつかのヒト癌は、受容体だけを過剰発現する癌より予後がより不良なものとなる。

【0292】

ErbBシグナル伝達ネットワークはしばしば乳癌の発症における重要な要素である。ErbB2の増幅は、比較的速い腫瘍成長、内臓部への転移拡散および薬物耐性を特徴とする悪性腫瘍表現型と関係がある。ErbB2は、腋窩リンパ節転移陰性(「ANN」)の乳癌症例の20%において増幅されることが分かっており、この増幅は、ANN乳癌の再発のリスクのための独立した予後因子として特定されている(Andrulis, I. L. ら, J Clin Oncol 16巻: 1340~9頁, 1998年)。

【0293】

ErbB2を対象としたモノクローナル抗体であるトラスツズマブ(Herceptin)を用いた、ErbBシグナル伝達の標的化による遮断は、ErbB2陽性の進行乳癌を有する女性の生存率を向上させることが示されている。ErbB受容体に対する他のモノクローナル抗体には、セツキシマブ(Erbix)およびパニツムマブ(Vectibix)が含まれる。

【0294】

いくつかの小分子チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)はErbBファミリーメンバーに対して選択的に作用することが分かっている。注目すべき例にはゲフィチニブ(Iressa)とエルロチニブ(Tarceva)が含まれ、どちらもEGFRを標的とする。これらの小分子は、受容体のキナーゼドメインへの結合についてATPと競合する。モノクローナル抗体と比べると、TKIは、それらが経口で生物学的に利用可能であり、良好な耐容性を示し、切断された形態のErbB2およびEGFR受容体(例えば、EGFRvIII)に対してインビトロで活性であるようであるという点でいくつかの利点を有している。さらに、小分子TKIの小さなサイズによって、中枢神経系などの避難場所(sanctuary site)への浸透が可能になる。最後に、ErbB受容体のキナー

10

20

30

40

50

ゼドメイン間の相同性によって、E r b Bファミリーの2つ以上のメンバーを同時に標的とするT K Iの開発が可能になり、その利点を本明細書で説明する。

【0295】

ある種の悪性腫瘍は個々の受容体の過剰発現と関連しているが、効果的なシグナル伝達は、E r b B受容体ファミリーメンバーの共発現に依存する。シグナル伝達および悪性形質転換におけるE r b B受容体ファミリーメンバーのこの協働は、癌の治療において個々の受容体を標的とする薬剤が首尾よくいくのを制限する可能性があり；単一E r b B受容体を標的とする薬剤への耐性の可能性のある機序は、受容体ファミリーの他のメンバーの上方調節である（B r i t t e n、C. D.、M o l C a n c e r T h e r 3巻：1335～42頁、2004年）。

10

【0296】

2つ以上のE r b B受容体を標的とする薬剤はp a n - E r b B制御因子と称される。E R R Pは、大部分の良性の膵管上皮および島細胞において発現されるp a n - E r b Bの負の制御因子である。腫瘍は、E R R P発現において進行的に消失を受けることが分かっている。E r b i t u xおよびH e r c e p t i nが、限られた患者ベース（E G F RまたはE r b B 2の発現が増加している腫瘍）でうまくいくことは、複数のE r b Bファミリーメンバーの共発現に一部起因する可能性がある。

【0297】

インビトロモデルとインビボモデルの両方において、二元的なE r b Bアプローチを用いる戦略は、単一のE r b B受容体を標的とする薬剤より大きな抗腫瘍活性を有するようである。したがって、E r b Bファミリーの複数のメンバーを標的とする薬剤は、より広範な患者集団に治療的有用性を提供しそうである（Z h a n g、Y. ら、C a n c e r R e s 66巻：1025～32頁、2006年）。特定の実施形態では、E r b B 1、E r b B 2、E r b B 3およびE r b B 4の1つまたは複数を阻害する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、E r b B 1、E r b B 2、E r b B 3およびE r b B 4またはその変異体の2つ以上を阻害する化合物を提供する。したがってそれらはp a n - E r b B阻害剤である。

20

【0298】

明らかに、癌治療において2つ以上のE r b B（すなわち、p a n - E r b B）受容体の同時阻害を支持する証拠が増えてきている。可能性のある小分子を用いたp a n - E r b Bアプローチは、個々のE r b B受容体を標的とする薬剤の組合せを使用するか、複数のE r b B受容体を標的とする単一の薬剤を使用するか、または、E r b B受容体相互作用（例えば、二量化）を妨害する薬剤を使用するアプローチを含む。他の戦略は、抗体と併用して小分子を用いる治療法または化学予防療法を含む（L i n、N. U.；W i n e r、E. P.、B r e a s t C a n c e r R e s 6巻：204～210頁、2004年）。

30

【0299】

小分子p a n - E r b B阻害の例は、細胞内キナーゼドメインのA T P結合部位と共有結合的に結合する不可逆性p a n - E r b B阻害剤、C I - 1033である。別の不可逆性p a n - E r b B受容体チロシンキナーゼ阻害剤はH K I - 272であり、これは、培養液中および異種移植片においてE r b B - 1（E G F R）およびE r b B - 2（H E R - 2）を発現する腫瘍細胞の成長を阻害し、H E R - 2陽性乳癌において抗腫瘍活性を有する（A n d r u l i s、I. L. ら、J C l i n O n c o l 16巻：1340～9頁、1998年）。不可逆的阻害剤は、可逆的阻害と比較して優れた抗腫瘍活性をもつことが実証されている。

40

【0300】

神経線維腫症I型（N F 1）は、2500～3500人に1人罹る優性遺伝性のヒトの疾患である。骨、皮膚、虹彩を含むいくつかの臓器系が冒され、学習障害や神経膠腫に見られるように中枢神経系が冒される。N F 1の特徴は末梢神経系の良性腫瘍（神経繊維腫）の進行であり、これは患者間でその数とサイズの両方が大きく変化する。神経繊維腫は

50

、シュワン細胞、神経細胞、線維芽細胞および他の細胞を含む異質腫瘍であり、シュワン細胞は主要な（60～80%）細胞型である。

【0301】

E G F R の異常発現は、N F 1 および N F 1 動物モデルにおける腫瘍成長と関係しており、これは発症における役割を示唆し、新規な潜在的治療標的を示している。E G F R 発現は、E G F が細胞の成長を推進する主因ではない条件下で、N F 1 患者から得られる腫瘍細胞系の成長に影響を及ぼす。これらのデータは、E G F R が N F 1 腫瘍形成およびシュワン細胞形質転換において重要な役割を果たすことができることを示唆している（De Clue、J. E. ら、J Clin Invest 105 巻：1233～41 頁、2000 年）。

10

【0302】

N F 1 を有する患者は、悪性末梢神経鞘腫瘍（M P N S T）として公知である侵襲性のシュワン細胞新生物を発現する。シュワン細胞は、末梢神経系における主要な支持細胞集団である。これらの新生物内の腫瘍性シュワン細胞は、E r b B チロシンキナーゼ媒介 N R G - 1 応答（E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4）を可變的に発現する。ニューレグリン-1（N R G - 1）タンパク質は成長している神経系における多くの細胞型の分化、生存および／または増殖を促進し、ミエリン形成シュワン細胞における N R G - 1 の過剰発現は、悪性末梢神経鞘腫瘍（M P N S T）の生成を誘発する（Fallon、K. B. ら、J Neuro Oncol 66 巻：273～84 頁、2004 年）。

【0303】

20

シュワン細胞成長の調節解除は、神経線維腫症 I 型（N F 1）患者における良性神経繊維腫と M P N S T の両方の進行を促進する主な欠陥である。M P N S T および形質転換マウスシュワン細胞のインビトロでの成長は、高度に E G F 依存性であり、E G F が主要成長因子である条件下で E G F R 阻害剤によって遮断することができる。いくつかのヒト M P N S T 細胞系は、構成的 E r b B リン酸化を示すことが分かっている。E r b B 阻害剤を用いた治療は、E r b B リン酸化を終わらせ、これらの系における DNA 合成を低下させるが、M P N S T のための有効な化学療法レジメンは見つからないままである（Stone necypher、M. S. ら、Oncogene 24 巻：5589～5605 頁、2005 年）。

【0304】

30

シュワン腫は、シュワン様細胞のほとんど全体を含む末梢神経腫瘍であり、一般に、神経線維腫症 I I 型（N F 2）腫瘍抑制遺伝子において変異を有する。N F 2 患者の 90% が両側性前庭シュワン腫および／または脊髄シュワン腫を発症する。拡大するシュワン腫は隣接臓器を圧迫し、難聴や他の神経学的問題をもたらす恐れがある。これらの腫瘍の外科切除は困難であり、しばしば高い患者死亡率をもたらす。

【0305】

正常ヒトシュワン細胞とシュワン腫細胞はどちらもニューレグリン受容体（すなわち、E r b B 受容体）を発現し、ニューレグリンに応答してシュワン腫細胞が増殖する。異常なニューレグリン産生または応答は、異常なシュワン腫細胞増殖に影響を及ぼす可能性がある（Pelton、P. D. ら、Oncogene 17 巻：2195～2209 頁、1998 年）。

40

【0306】

N F 2 腫瘍抑制因子、マーリンは、チロシンキナーゼ活性の制御に關与する細胞膜／細胞骨格関連タンパク質である。マーリン変異と E G F R 経路変異の間の遺伝的相互作用が、ショウジョウバエ（Drosophila）で報告されている（LaJeunesse、D. R. ら、Genetics 158 巻：667～79 頁、2001 年）。他の証拠は、マーリンは、そこからはシグナル伝達することも内部移行することもできない細胞膜コンパートメントへ E G F R が入れないようにすることによって、細胞と細胞の接触により E G F R 内部移行およびシグナル伝達を阻害できることを示唆している（McClatchey、A. I. ら、Genes and Development 19 巻：2265～

50

77頁、2005年；Curto、M. C. ら、J Cell Biol 177巻：893～903頁、2007年）。

【0307】

本明細書で用いる「治療（treatment）」、「治療する（treat）」および「治療する（treating）」という用語は、本明細書で説明するような疾患または障害あるいは1つまたは複数のその症状の発症を逆転、緩和、遅延させるか、あるいはその進行を阻止することを指す。いくつかの実施形態では、治療を、1つまたは複数の症状が発症した後に施すことができる。他の実施形態では、治療を症状がまだ無いうちに施すことができる。例えば、治療を症状の発症前にその病気にかかりやすい個体に（例えば、病歴に照らして、かつ／または遺伝的因子または他の感受性因子に照らして）施すことができる。例えばその再発を防止するまたは遅延させるために、症状が解消した後も治療を続行することができる。

10

【0308】

提供化合物は、ErbB1、ErbB2、ErbB3およびErbB4の1つまたは複数の阻害剤であり、したがって、ErbB1、ErbB2、ErbB3およびErbB4の1つまたは複数（one of more）の活性に関連する1つまたは複数の障害を治療するのに有用である。したがって、特定の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者に本発明の化合物または薬学的に許容されるその組成物を投与するステップを含む、ErbB1媒介、ErbB2媒介、ErbB3媒介および／またはErbB4媒介の障害を治療するための方法を提供する。

20

【0309】

本明細書で用いる「ErbB1媒介」、「ErbB2媒介」、「ErbB3媒介」および／または「ErbB4媒介」の障害または状態という用語は、その中でErbB1、ErbB2、ErbB3および／またはErbB4またはその変異体の1つまたは複数が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な状態を意味する。したがって、本発明の他の実施形態は、ErbB1、ErbB2、ErbB3および／またはErbB4またはその変異体の1つまたは複数が役割を果たすことが公知である1つまたは複数の疾患を治療するかまたはその重篤度を軽減させることに関する。具体的には、本発明は、増殖性障害から選択される疾患を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法であって、それを必要とする患者に本発明による化合物または組成物を投与するステップを含む方法に関する。

30

【0310】

いくつかの実施形態では、本発明は、癌から選択される1つまたは複数の疾患を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。いくつかの実施形態では、その癌は充実性腫瘍に関連するものである。特定の実施形態では、その癌は乳癌、膠芽腫、肺癌、頭頸部の癌、結腸直腸癌、膀胱癌または非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、本発明は、扁平上皮癌、唾液腺癌、卵巣癌または膵癌から選択される1つまたは複数の疾患を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。

【0311】

特定の実施形態では、本発明は、神経線維腫症I型（NF1）、神経線維腫症II型（NF2）シュワン細胞新生物（例えば、MPNSTの）またはシュワン腫を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。

40

【0312】

（b）TECファミリー

本明細書で「TECキナーゼ」と称する非受容体チロシンキナーゼのTECファミリーは、TCR、BCRおよびFc受容体などの抗原受容体によるシグナル伝達において中心的役割を果たす（Miller Aらの総説、Current Opinion in Immunology 14巻；331～340頁（2002年）。TECキナーゼはT細胞活性化のために必須である。ファミリーの3つのメンバー、Itk、Rlkおよび

は、T細胞における抗原受容体関与の下流で活性化され、シグナルを、PLC-γを含

50

む下流エフェクターへ伝達する。マウスにおいて *I t k* と *R l k* を一緒に欠失させると、細胞内寄生生物（トキソプラズマ原虫（*T o x o p l a s m a g o n d i i*））に対する増殖、サイトカイン産生および免疫応答を含む T C R 応答の著しい阻害がもたらされる（*S c h a e f f e r* ら、*S c i e n c e* 284 巻；638～641 頁（1999 年））。T C R の関与に続く細胞内シグナル伝達は、*I T K* / *R L K* 欠損 T 細胞においてもたらされ；イノシトール三リン酸産生、カルシウム動員および M A P キナーゼ活性化がすべて低下する。T e c キナーゼは B 細胞の成長および活性化にも必須である。

【0313】

T E C キナーゼは 5 つのファミリーメンバーを含み、これらは主に造血細胞において発現される。すなわち、それらのメンバーは、T E C、B T K、*I T K*（*T S K* および E M T としても公知である）、*R L K*（*T X K* としても公知である）および B M X（*E T K* としても公知である）である。他の関連 T E C キナーゼは、*D r o s o p h i l a m e l a n o g a s t e r*、ゼブラフィッシュ（*D a n i o r e r i o*）、ガンギエイ（*s k a t e*）（*R a j a e g l a n t e r i a*）およびムラサキウニ（*s e a u r c h i n*）（*A n t h o c i d a r i s c r a s s i s p i n a*）において見出されている。

【0314】

提供化合物は、1 つまたは複数の T E C キナーゼの阻害剤であり、したがって、1 つまたは複数の T E C キナーゼの活性に関連する 1 つまたは複数の障害を治療するのに有用である。したがって、特定の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者に本発明の化合物または薬学的に許容されるその組成物を投与するステップを含む T E C 媒介障害を治療する方法を提供する。

【0315】

本明細書で用いる「T E C 媒介状態」という用語は、T E C キナーゼが役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な状態を意味する。そうした状態には、本明細書および *M e l c h e r*、M ら、「*The Role of TEC Family Kinases in Inflammatory Processes*」、*Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*、6 巻、1 号、61～69 頁（2007 年 2 月）に記載されているものが含まれる。したがって、本発明の他の実施形態は、T E C キナーゼが役割を果たすことが公知である 1 つまたは複数の疾患を治療するかまたはその重篤度を軽減させることに関する。具体的には、本発明は、自己免疫性、炎症性、増殖性および過剰増殖性疾患ならびに移植臓器または組織の拒絶反応を含む後天性免疫不全症候群（A I D S）（*H I V* としても公知である）を含む免疫学的に媒介される疾患から選択される疾患または状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法であって、それを必要とする患者に本発明の組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0316】

いくつかの実施形態では、本発明は、これらに限定されないが、気管支、アレルギー性、内因性、外因性および塵埃ぜんそく、特に慢性または難治性ぜんそく（例えば、遅発型ぜんそく気道過敏反応性）などのぜんそくならびに気管支炎を含む可逆性の閉塞性気道疾患を含む気道の疾患を含む T E C キナーゼに関係する 1 つまたは複数の疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、急性鼻炎、アレルギー性、萎縮性鼻炎ならびに乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎および薬物性鼻炎を含む慢性鼻炎；クループ性、線維素性および偽膜性鼻炎ならびに腺病性鼻炎（*s c r o f o u l o u s r h i n i t i s*）を含む膜性鼻炎、神経性鼻炎（花粉症）および血管運動神経性鼻炎を含む季節性鼻炎、サルコイドーシス、農夫肺および関連疾患、肺線維症ならびに特発性間質性肺炎を含む鼻粘膜（*n a s a l m u c u s m e m b r a n e*）の炎症を特徴とする状態を含む T E C キナーゼに関係する 1 つまたは複数の疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。

【0317】

いくつかの実施形態では、本発明は、これらに限定されないが、関節リウマチ、血清反応陰性脊椎関節症（強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病を含む）、ベーチェット病、シェーグレン症候群、全身性硬化症、骨粗しょう症、骨癌および骨転移を含む、骨および関節の疾患を含むT E Cキナーゼに関係する1つまたは複数の疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。

【0318】

いくつかの実施形態では、本発明は、これらに限定されないが、乾癬、全身性硬化症、アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis）、接触皮膚炎および他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎（seborrheotic dermatitis）、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水疱症、じんましん、皮膚脈管炎、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増多症（cutaneous eosinophilias）、ブドウ膜炎、円形脱毛症（alopecia, areata）および春季カタルを含む、皮膚の疾患および障害を含むT E Cキナーゼに関係する1つまたは複数の疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。

10

【0319】

いくつかの実施形態では、本発明は、これらに限定されないが、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、膵臓炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、腸管から離れて影響を及ぼす食品関連アレルギー、例えば片頭痛、鼻炎および湿疹を含む胃腸管の疾患および障害を含むT E Cキナーゼに関係する1つまたは複数の疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。

20

【0320】

いくつかの実施形態では、本発明は、これらに限定されないが、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症（atherosclerosis）、紅斑性狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球性筋膜炎（eosinophilia fascitis）、高IgE症候群、癩腫癩、セザリー症候群および特発性血小板減少性紫斑病、血管形成術に続く再狭窄、腫瘍（例えば、白血病、リンパ腫および前立腺癌）ならびにアテローム性動脈硬化症を含む他の組織の疾患および障害および全身性疾患を含むT E Cキナーゼに関係する1つまたは複数の疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。特定の実施形態において、上記糖尿病はI型糖尿病である。

30

【0321】

いくつかの実施形態では、本発明は、これらに限定されないが、例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜の移植に続く急性および慢性の同種移植の拒絶反応；ならびに慢性移植片対宿主拒絶反応を含む同種移植の拒絶反応を含むT E Cキナーゼに関係する1つまたは複数の疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。

【0322】

いくつかの実施形態では、本発明は、上記したようなT E Cキナーゼに関係する疾患または状態の1つまたは複数の疾患またはその重篤度を軽減させる方法であって、それを必要とする患者に本発明による化合物または組成物を投与することを含む方法に関する。

40

【0323】

（c）ブルトンチロシンキナーゼ（BTK）

T E Cキナーゼのメンバーであるブルトンチロシンキナーゼ（「BTK」）は、Tリンパ球およびナチュラルキラー細胞を除くすべての造血細胞型において発現する主要シグナル伝達酵素である。BTKは、細胞表面B細胞受容体（BCR）刺激を下流細胞内応答に連結するB細胞シグナル経路において重要な役割を果たす。

【0324】

BTKは、B細胞の成長、活性化、シグナル伝達および生存の主要制御因子である（Kurosaki, Curr Op Imm, 2000年、276～281頁；Schae

50

fferおよびSchwartzberg、Curr Op Imm 2000年、282～288頁）。さらに、BTKは、いくつかの他の造血細胞シグナル経路、例えばマクロファージにおけるトール様受容体（TLR）およびサイトカイン受容体媒介TNF- α 産生、マスト細胞におけるIgE受容体（Fc γ イプシロンRI）シグナル伝達、B系統（B-lineage）リンパ球様細胞におけるFas/APO-1アポトーシスシグナル伝達の阻害ならびにコラーゲン刺激血小板凝集において役割を果たす。例えば、C. A. Jeffriesら（2003年）、Journal of Biological Chemistry 278巻：26258～26264頁；N. J. Horwoodら（2003年）、The Journal of Experimental Medicine 197巻：1603～1611頁；Iwakiら（2005年）、Journal of Biological Chemistry 280巻（48号）：40261～40270頁；Vassilevら（1999年）、Journal of Biological Chemistry 274巻（3号）：1646～1656頁およびQuekら（1998年）、Current Biology 8巻（20号）：1137～1140頁を参照されたい。

10

【0325】

BTKに変異のある患者は、B細胞成長における重大な障害を有しており、結果として成熟Bリンパ球および形質細胞のほぼ完全な欠如、著しく低いIgレベルおよびリコール抗原に対する体液性応答の著しい阻害がもたらされる（Vihinenら、Frontiers in Bioscience 5巻：d917～928頁に概説されている）。また、BTKを欠いたマウスは、末梢B細胞数が少なく、IgMおよびIgG3の血中濃度も著しく低い。マウスにおけるBTK欠失は、抗IgMによって誘発されるB細胞増殖に著しい影響を及ぼし、胸腺非依存性II型抗原に対する免疫応答を阻害する（Elmeierら、J Exp Med 192巻：1611～1623頁（2000年））。BTKはまた、高親和性IgE受容体（Fc γ イプシロンRI）によってマスト細胞活性化において非常に重要な役割も果たす。BTK欠失マウスのマスト細胞は、低い脱顆粒およびFc γ イプシロンRI架橋結合に続く少ない炎症促進性サイトカイン産生を示す（Kawakamiら、Journal of Leukocyte Biology 65巻：286～290頁）。

20

【0326】

BTKは糖尿病に関与している。インスリンに対して自己抗体を生み出さないことによって示されるように、非肥満性糖尿病マウスにおいてBTK欠失は、劇的に糖尿病から守り、B細胞関連耐性を向上させる（Kendallら、J. Immunol. 183巻：6403～6412頁（2009年））。したがってBTKの調節およびB細胞関連耐性の向上を、糖尿病、特にT細胞媒介自己免疫糖尿病、例えばI型糖尿病の治療において用いることができる。

30

【0327】

BTKは様々な癌にも関与している。例えば、BTKは、正常な膵臓の細胞と比較して、膵癌の細胞において上方制御され、BTKは慢性膵臓炎細胞においても上方制御される。これは、膵癌に先行する場合がある（Crnogorac-Jurcevicら、Gastroenterology 129巻：1454～1463頁（2005年））。B細胞の成長、活性化、シグナル伝達および生存の制御におけるBTKの重要な役割に起因して、BTKは多くのB細胞関連癌に関与している。

40

【0328】

提供化合物はBTKの阻害剤であり、したがってBTKの活性に関係する1つまたは複数の疾患を治療するのに有用である。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、それを必要とする患者に本発明の化合物または薬学的に許容されるその組成物を投与するステップを含むBTK媒介障害を治療する方法を提供する。

【0329】

本明細書で用いる「BTK媒介」障害または状態という用語は、BTKまたはその変異

50

体が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な状態を意味する。したがって、本発明の他の実施形態は、BTKまたはその変異体が役割を果たすことが公知である1つまたは複数の疾患を治療するかまたはその重篤度を軽減させることに関する。具体的には、本発明は、増殖性障害または自己免疫性障害から選択される疾患もしくは状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法であって、それを必要とする患者に本発明による化合物もしくは組成物を投与することを含む方法に関する。

【0330】

いくつかの実施形態では、本発明は、BTKに関連する1つまたは複数の疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させるための方法を提供する。いくつかの実施形態では、この疾患または状態は、自己免疫疾患、例えば炎症性腸疾患、関節炎、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、脈管炎、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、スチル病、若年性関節炎、糖尿病、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、オード甲状腺炎、グレーブズ病、自己免疫性甲状腺炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、全身性硬化症、ライム神経ボレリア症、ギランバレー症候群、急性播種性脳脊髄炎、アジソン病、眼球クロモス多発ミオクロモス症候群(opsoyclonus-myoclonus syndrome)、強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性胃炎、悪性貧血、セリアック病、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェグナー肉芽腫症、乾癬、全身性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経障害、膜性糸球体腎症、子宮内膜症、間質性膀胱炎、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、神経性筋強直症、硬皮症または慢性外陰病変(vulvodynia)である。いくつかの実施形態では、上記疾患または状態は、過剰増殖性疾患、または移植臓器もしくは組織の拒絶反応および後天性免疫不全症候群(AIDS、HIVとしても公知である)を含む免疫学的に媒介される疾患である。特定の実施形態では、上記糖尿病はI型糖尿病である。

【0331】

いくつかの実施形態では、本発明は、BTKに関連する1つまたは複数の疾患および状態であって、これらに限定されないが、移植片対宿主拒絶反応、移植、輸血、アナフィラキシー、アレルギー(例えば、植物の花粉、ラテックス、薬物、食物、昆虫毒、獣毛、動物の鱗屑、イエダニまたはゴキブリカリックス(calyx)へのアレルギー)、I型過感受性、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎を含む、異種免疫性状態または疾患から選択される疾患または状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させるための方法を提供する。

【0332】

いくつかの実施形態では、本発明は、BTKに係する1つまたは複数の疾患および状態であって、炎症性疾患、例えば、ぜんそく、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植片拒絶、大腸炎、結膜炎、クローン病、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸大腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、肝炎、汗腺膿瘍、免疫グロブリンA腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、脾臓炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、膣炎、脈管炎または外陰炎から選択される疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させるための方法を提供する。

【0333】

いくつかの実施形態では、本発明は、癌から選択されるBTKに係する1つまたは複数の疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。一実施形態では、その癌は、B細胞増殖性障害、例えばびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞

10

20

30

40

50

性リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ球性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫／ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、脾臓周辺帯リンパ腫、多発性骨髄腫（形質細胞性骨髄腫としても公知である）、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質細胞腫、節外周辺帯B細胞リンパ腫、節性周辺帯B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、パーキットリンパ腫／白血病またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態では、その癌は乳癌、前立腺癌またはマスト細胞の癌（例えば、肥満細胞腫、マスト細胞白血病、肥満細胞肉腫、全身性肥満細胞症）である。一実施形態では、その癌は骨癌である。他の実施形態では、その癌は原発性由来のものおよび骨へ転移したものである。特定の実施形態において、上記癌は結腸直腸癌または膵癌である。

10

【0334】

いくつかの実施形態では、本発明は、これらに限定されないが、関節リウマチ、血清反応陰性脊椎関節症（強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病を含む）、ベーチェット病、シェーグレン症候群、全身性硬化症、骨粗しょう症、骨癌および骨転移を含む、骨および関節の疾患を含むBTKに関係する1つまたは複数の疾患または状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。

【0335】

いくつかの実施形態では、本発明は、血栓塞栓性障害、例えば心筋梗塞、狭心症、血管形成術後の再閉塞、血管形成術後の再狭窄、大動脈冠動脈バイパス後の再閉塞、大動脈冠動脈バイパス後の再狭窄、脳梗塞、一過性虚血、末梢動脈閉塞性障害、肺塞栓症または深部静脈血栓症から選択されるBTKに関係する1つまたは複数の疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。

20

【0336】

いくつかの実施形態では、本発明は、感染性および非感染性炎症性イベントならびに自己免疫性および他の炎症性疾患を含むBTKに関係する1つまたは複数の疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。これらの自己免疫性および炎症性の疾患、障害および症候群には、炎症性骨盤疾患、尿道炎、日光皮膚炎（skin sunburn）、副鼻腔炎、肺臓炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、膵臓炎、胆嚢炎（cholocystitis）、無ガンマグロブリン血症、乾癬、アレルギー、クローン病、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、シェーグレン病、組織移植拒絶反応、移植臓器の超急性拒絶反応、ぜんそく、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、自己免疫性多腺性疾患（自己免疫性多腺性症候群としても公知である）、自己免疫性脱毛症、悪性貧血、糸球体腎炎、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、脈管炎、自己免疫性溶血および血小板減少状態、グッドパスチャー症候群、アテローム性動脈硬化症、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、敗血症性ショック、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、変形性関節症、慢性特発性血小板減少性紫斑病、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、アトピー性皮膚炎、変形性関節疾患、白斑、自己免疫性下垂体機能低下症、ギランバレー症候群、ベーチェット病、強皮症（scleroderma）、菌状息肉腫、急性炎症反応（急性呼吸窮迫症候群および虚血／再かん流傷害など）およびグレーブズ病が含まれる。特定の実施形態では、上記糖尿病はI型糖尿病である。

30

40

【0337】

いくつかの実施形態では、本発明は、関節リウマチ、多発性硬化症、B細胞慢性リンパ球性白血病、急性リンパ球性白血病、ヘアリー細胞白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、骨癌、骨転移、骨粗しょう症、糖尿病（例えば、I型糖尿病）、過敏性腸症候群、クローン病、狼瘡ならびに腎移植から選択されるBTKに関係する1つまたは複数の疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。

50

【0338】

(d) I T K

インターロイキン-2誘発性T細胞キナーゼ(「I T K」)は、T細胞、マスト細胞およびナチュラルキラー細胞において発現する。それは、T細胞においてはT細胞受容体(T C R)の刺激によって活性化され、マスト細胞においては高親和性I g E受容体の活性化によって活性化される。T細胞における受容体刺激に続いて、S r cチロシンキナーゼファミリーメンバーであるL c kは、I T Kのキナーゼドメイン活性化ループ中のY 5 1 1をリン酸化する(S. D. H e y e c k ら、1997年、J. B i o l. C h e m、272巻、25401~25408頁)。Z a p-70と共に活性化I T Kは、P L C-γのリン酸化および活性化に必要である(S. C. B u n n e l l ら、2000年、J. B i o l. C h e m.、275巻、2219~2230頁)。P L C-γは、イノシトール1, 4, 5-三リン酸およびジアシルグリセロールの生成の触媒作用をし、カルシウム動員およびP K C活性化をそれぞれもたらす。これらのイベントは多くの下流経路を活性化し、最終的に脱顆粒(マスト細胞)およびサイトカイン遺伝子発現(T細胞)をもたらす(Y. K a w a k a m i ら、1999年、J. L e u k o c y t e B i o l.、65巻、286~290頁)。

10

【0339】

T細胞活性化におけるI T Kの役割が、I T Kノックアウトマウスにおいて確認されている。I T KノックアウトマウスからのC D 4⁺T細胞は、混合リンパ球反応において、またはC o n Aもしくは抗C D 3刺激によって、増殖反応が低下する(X. C. L i a o a n d D. R. L i t t m a n、1995年、I m m u n i t y、3巻、757~769頁)。また、I T KノックアウトマウスからのT細胞はT C R刺激によってI L-2はほとんど産生されず、これらの細胞の増殖を低下させた。別の研究では、I T K欠失C D 4⁺T細胞は、誘導条件下で予備刺激した後でも、T C Rの刺激によってI L-4、I L-5およびI L-13を含むサイトカインを低いレベルで産生した(D. J. F o w e l l、1999年、I m m u n i t y、11巻、399~409頁)。

20

【0340】

P L C-γ活性化およびカルシウム動員におけるI T Kの役割がこれらのノックアウトマウスのT細胞においても確認されている。このマウスはI P₃産出が著しく損なわれており、T C R刺激による細胞外カルシウム流入は認められなかった(K. L i u ら、1998年、J. E x p. M e d. 187巻、1721~1727頁)。そうした研究は、T細胞およびマスト細胞の活性化におけるI T Kについての重要な役割を支持している。したがって、I T Kの阻害剤は、これらの細胞の不適切な活性化によって媒介される疾患において治療上有用である。

30

【0341】

T細胞が、免疫応答を制御するのに重要な役割を果たすという考え方は十分定着している(P o w r i e a n d C o f f m a n、1993年、I m m u n o l o g y T o d a y、14巻、270~274頁)。実際、T細胞の活性化はしばしば免疫不全における開始イベントである。T C Rの活性化に続いて、T細胞活性化に必要なカルシウムの流入が起こる。活性化すると、T細胞はI L-2、4、5、9、10および13を含むサイトカインを産生し、T細胞増殖、分化およびエフェクター機能をもたらす。I L-2の阻害剤を用いた臨床研究は、T細胞活性化および増殖への妨害が、インビボで効果的に免疫応答を抑制することを示している(W a l d m a n n、1993年、I m m u n o l o g y T o d a y、14巻、264~270頁)。したがって、Tリンパ球活性化および続くサイトカイン産生を阻害する薬剤は、そうした免疫抑制を必要とする患者の免疫応答を選択的に抑制するのに治療上有用である。

40

【0342】

マスト細胞は、炎症促進性メディエータおよびサイトカインを放出することによって、ぜんそくおよびアレルギー性疾患において極めて重要な役割を果たす。I g Eのための高親和性受容体であるF c. イプシロン. R Iの抗原媒介凝集は、マスト細胞の活性化をも

50

たらず (D. B. Corryら、1999年、Nature、402巻、B18～23頁)。これは、一連のシグナル伝達イベントを引き起こし、ヒスタミン、プロテアーゼ、ロイコトリエンおよびサイトカインを含むメディエータの放出をもたらす (J. R. Gordonら、1990年、Immunology Today、11巻、458～464頁)。これらのメディエータは、血管透過性、粘液産生、気管支収縮、組織分解および炎症を増進させ、したがって、ぜんそくおよびアレルギー性疾患の病因および症状において重要な役割を果たす。

【0343】

ITKノックアウトマウスを用いた公開データは、ITK機能が存在しないと、記憶T細胞の産生が増加することを示唆している (A. T. Millerら、2002年、The Journal of Immunology、168巻、2163～2172頁)。10
。予防接種法を改善するための1つの戦略は、産生する記憶T細胞の数を増やすことである (S. M. Kaechら、Nature Reviews Immunology、2巻、251～262頁)。さらに、マウス中のITKを欠失させると、T細胞受容体 (TCR) 誘発増殖の低下とサイトカインIL-2、IL-4、IL-5、IL-10およびIFN- γ の分泌がもたらされる (Schaefferら、Science 284巻；638～641 (1999年))、Fowellら、Immunity 11巻、399～409頁 (1999年)、Schaefferら、Nature Immunology 2巻 (12号)：1183～1188頁 (2001年))。アレルギー性20
ぜんそくの免疫学的症状はITK-/-マウスにおいては弱まる。ITK-/-マウスにおいて、肺炎症、好酸球浸潤および粘液産生は、アレルゲンOVAの挑戦に応答して劇的に低下する (Muellerら、Journal of Immunology 170巻：5056～5063頁 (2003年))。ITKはアトピー性皮膚炎にも関与している。この遺伝子は、軽いアトピー性皮膚炎を有する対照または患者からのそれより、中程度および/または重度のアトピー性皮膚炎を有する患者からの末梢血T細胞においてより高度に発現すると報告されている (Matsumotoら、International Archives of Allergy and Immunology 129巻：327～340頁 (2002年))。

【0344】

RLK-/-マウスからの脾細胞は、TCRの関与に応答して野生型動物によって産生されるIL-2の半分を分泌するが (Schaefferら、Science 284巻：638～641頁 (1999年))、マウスにおいてITKとRLKと一緒に欠失させると、サイトカインIL-2、IL-4、IL-5およびIFN- γ の増殖および産生を含むTCR誘発応答の著しい阻害をもたらす (Schaefferら、Nature Immunology 2巻 (12号)：1183～1188頁 (2001年)、Schaefferら、Science 284巻：638～641頁 (1999年))。TCRの関与30
に続く細胞内シグナル伝達がITK/RLK欠失T細胞内で起こり；イノシトール三リン酸産生、カルシウム動員、MAPキナーゼ活性化ならびに転写因子NFATおよびAP-1の活性化はすべて低下する (Schaefferら、Science 284巻：638～641頁 (1999年)、Schaefferら、Nature Immunology 2巻 (12号)：1183～1188頁 (2001年))。40

【0345】

提供化合物はITKの阻害剤であり、したがって、ITKの活性に関係する1つまたは複数の疾患を治療するのに有用である。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、それを必要とする患者に本発明の化合物または薬学的に許容されるその組成物を投与するステップを含む、ITK媒介障害を治療するための方法を提供する。

【0346】

本明細書で用いる「ITK媒介」障害または状態という用語は、ITKまたはその変異体が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な状態を意味する。したがって、本発明の他の実施形態は、ITKまたはその変異体が役割を果たすことが公知であ50

る1つまたは複数の疾患を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法に関する。具体的には、本発明は、マスト細胞媒介状態、好塩基球媒介障害、免疫性またはアレルギー性疾患から選択される疾患または状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法であって、それを必要とする患者に本発明による化合物または組成物を投与することを含む方法に関する。

【0347】

いくつかの実施形態では、本発明は、ITKに関する1つまたは複数の疾患および状態であって、炎症性疾患、自己免疫性疾患、臓器および骨髄移植拒絶反応ならびにT細胞媒介免疫応答またはマスト細胞媒介免疫応答に関する他の障害を含む免疫障害である疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。

10

【0348】

特定の実施形態では、本発明は、ITKに関する1つまたは複数の疾患および状態であって、それらが、急性もしくは慢性炎症、アレルギー、接触皮膚炎、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、糖尿病（例えば、1型糖尿病）、炎症性腸疾患、ギランバレー症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、癌、移植片対宿主拒絶反応（および他の形態の臓器または骨髄移植拒絶反応）または紅斑性狼瘡である疾患および状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。

【0349】

特定の実施形態では、本発明は、ITKに関する1つまたは複数の疾患および状態であって、マスト細胞誘導状態（driven condition）、好塩基球媒介障害、可逆性閉塞性気道疾患、ぜんそく、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、末梢T細胞リンパ腫またはHIV〔後天性免疫不全症候群（AIDS）としても公知である〕である疾患または状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法を提供する。そうした状態には、Readingerら、PNAS 105巻：6684～6689頁（2008年）に記載されているものが含まれる。

20

【0350】

（e）JAKファミリー

ヤヌスキナーゼ（JAK）は、JAK1、JAK2、JAK3およびTYK2からなるチロシンキナーゼのファミリーである。JAKは、サイトカインシグナル伝達において非常に重要な役割を果たす。キナーゼのJAKファミリーの下流基質は、転写（STAT）タンパク質のシグナル伝達物質および活性化因子を含む。JAK/STATシグナル伝達は、アレルギー、ぜんそく、移植片拒絶反応、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症などの自己免疫性疾患などの多くの異常免疫応答の媒介ならびに白血病およびリンパ腫などの充実性および血液系悪性腫瘍に関与している。JAK/STAT経路における薬剤介入については、[Frank, Mol. Med. 5巻：432～456頁（1999年）& Seidelら、Oncogene 19巻：2645～2656頁（2000年）]に総説が記載されている。

30

【0351】

JAK1、JAK2およびTYK2は広範に発現するが、JAK3は主に造血細胞において発現する。JAK3はもっぱら共通サイトカイン受容体γ鎖（yc）と結合し、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9およびIL-15によって活性化される。

40

【0352】

IL-4およびIL-9によって誘発されたマウスマスト細胞の増殖および生存は、実際、JAK3-およびyc-シグナル伝達に依存することが示されている[Suzukira, Blood 96巻：2172～2180頁（2000年）]。

【0353】

感作マスト細胞の高親和性免疫グロブリン（Ig）E受容体の架橋結合はいくつかの血管作用性サイトカインを含む炎症促進性メディエータの放出をもたらす、その結果、急性アレルギー性または即時型（I型）の超過敏反応をもたらす[Gordonら、Nature 346巻：274～276頁（1990年）& Galli, N. Engl. J. M

50

ed.、328巻：257～265頁（1993年）]。インビトロおよびインビボでのIgE受容体媒介マスト細胞応答におけるJAK3についての極めて重要な役割が確認されている[Malaviyaら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 257巻：807～813頁（1999年）]。さらに、JAK3の阻害によるマスト細胞活性化によって媒介されるアナフィラキシーを含むI型超過敏反応の防止も報告されている[Malaviyaら、J. Biol. Chem. 274巻：27028～27038頁（1999年）]。JAK3阻害剤を用いてマスト細胞を標的とすると、インビトロでのマスト細胞脱顆粒を調節し、インビボでのIgE受容体／抗原媒介アナフィラキシー反応を阻止する。

【0354】

10

最近の研究において、免疫抑制および同種移植許容性のために、JAK3を成功裡に標的化したことが記載されている。この研究は、JAK3の阻害剤を投与した際のWistar-Furthレシピエント中の水牛の心臓同種移植片の用量依存的生存を実証しており、移植片対宿主拒絶反応における望ましくない免疫応答を制御する可能性を示している[Kirken、Transpl. Proc. 33巻：3268～3270頁（2001年）]。

【0355】

IL-4媒介STATリン酸化は、早期および後期の関節リウマチ（RA）に関わる機序として関係がある。RA滑膜および滑液における炎症促進性サイトカインの上方調節はこの疾患の特徴である。IL-4／STAT経路のIL-4媒介活性化はヤヌスキナーゼ（JAK1&3）によって媒介され、IL-4付随JAKキナーゼはRA滑膜において発現することが実証されている[Muller-Ladnerら、J. Immunol. 164巻：3894～3901頁（2000年）]。

20

【0356】

家族性筋萎縮性側索硬化症（FALS）は、ALS患者の約10%が冒される致命的な神経変性障害である。JAK3特異的阻害剤で治療することによって、FALSマウスの生存率は高まった。これは、FALSにおいてJAK3が役割を果たしていることを示すものである[Trieuら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 267巻：22～25頁（2000年）]。

【0357】

30

転写（STAT）タンパク質のシグナル伝達物質および活性化因子は、とりわけ、JAKファミリーキナーゼによって活性化される。最近の研究結果によれば、白血病の治療のための、特異的阻害剤でJAKファミリーキナーゼを標的とすることによるJAK／STATシグナル経路における介入の可能性が提案されている[Sudbeckら、Clin. Cancer Res. 5巻：1569～1582頁（1999年）]。JAK3特異性化合物は、JAK3発現細胞系DAUDI、RAMOS、LC1；19、NALM-6、MOLT-3およびHL-60のクローン性増殖を阻害することが示された。JAK3およびTYK2の阻害はSTAT3のチロシンリン酸化を抑制し、皮膚T細胞リンパ腫の一形態である菌状息肉腫の細胞成長を阻害した。

【0358】

40

JAK3は糖尿病にも関与している。自己免疫1型糖尿病のNODマウスモデルにおいて、JAK3阻害剤は、強力な免疫調節活性を示し、糖尿病の発症を遅延させている(Cetkovic-Cvriljeら、Clin. Immunol. 106巻：213～225頁（2003年））。

【0359】

他の実施形態によれば、本発明は、患者のJAK3媒介疾患または状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法であって、前記患者に本発明による組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0360】

本明細書で用いる「JAK3媒介疾患」という用語は、JAK3キナーゼが役割を果た

50

すことが公知である任意の疾患または他の有害な状態を意味する。したがって、本発明の他の実施形態は、J A K 3 が役割を果たすことが公知である 1 つまたは複数の疾患を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法に関する。具体的には、本発明は、アレルギー性または I 型超過敏反応、ぜんそくなどの免疫応答、移植片拒絶反応、移植片対宿主拒絶反応、関節リウマチ、糖尿病（例えば、I 型糖尿病）、筋萎縮性側索硬化症、および多発性硬化症などの自己免疫性疾患、家族性筋萎縮性側索硬化症（F A L S）などの神経変性障害、ならびに白血病およびリンパ腫などの充実性および血液系の悪性腫瘍から選択される疾患または状態を治療するかまたはその重篤度を軽減させる方法であって、それを必要とする患者に本発明による組成物を投与することを含む方法に関する。

【0361】

本発明の方法による化合物および組成物は、癌、自己免疫疾患、神経変性障害もしくは神経障害、統合失調症、骨関連疾患、肝疾患または心疾患を治療するかまたはその重篤度を軽減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を用いて投与することができる。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢および全身状態、感染症の重篤度、具体的な薬剤、その投与方式などによって対象毎に変わることになる。発明の化合物は、好ましくは、投与を容易にし投薬を均一にする投薬単位形態で処方する。本明細書で用いる「投薬単位形態」という表現は、治療を受ける患者に適した物理的に離散した薬剤の単位を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の合計日用量は、健全な医学的判断の範囲内で、担当医によって判断されることになることを理解されよう。特定の任意の患者または生命体のための具体的な有効量レベルは、治療を受ける障害およびその障害の重篤度；使用する具体的な化合物の活性；使用する具体的な組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康、性別および食事；使用する具体的な化合物の投与時間、投与経路および排出速度；治療の期間；使用する具体的な化合物と併用するかまたは同時に使用する薬物を含む様々な因子、ならびに医学的技術分野で周知の同様の因子に依存することになる。本明細書で用いる「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【0362】

本発明の薬学的に許容される組成物は、治療を受ける感染症の重篤度に応じて、経口、経直腸、非経口、嚢内、経膈、腹腔内、局所（粉剤、軟膏剤または滴下剤（d r o p））、頬側で、また、経口または経鼻スプレーなどでヒトや他の動物に投与することができる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1 日に対象体重当たり約 0.01 mg / kg ~ 約 50 mg / kg、好ましくは約 1 mg / kg ~ 約 25 mg / kg の投薬レベルで、日に 1 回または複数回、経口または非経口で投与することができる。

【0363】

経口投与用の液体剤形には、これらに限定されないが、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。活性化化合物に加えて、液体剤形は、当業界で通常用いられる不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル（具体的には、綿実油、ラッカセイ油、コーンオイル、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにその混合物などの可溶化剤および乳化剤などを含むことができる。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤ならびに芳香剤などの補助剤も含むことができる。

【0364】

注射用製剤、例えば滅菌した水性または油性の注射用懸濁剤は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて当分野の公知の技術によって処方することができる。滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中の滅菌注射用の液剤、懸濁剤または乳剤、例えば 1, 3-ブタンジオール中の液剤であってもよい。使用できる

許容される媒体および溶媒には、水、リンガー溶液、U. S. P. および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁化媒体として慣用的に使用される。そのために、合成モノーまたはジグリセリドを含む任意の滅菌固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射用物質の製剤で使用される。

【0365】

注射用処方物は、例えば、細菌保持フィルターで濾過するか、あるいは、使用前に滅菌水または滅菌注射用媒体中に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を混ぜ込むことによって滅菌することができる。

【0366】

本発明の化合物の作用を持続させるために、皮下または筋肉内注射による化合物の吸収を遅延させることがしばしば望ましい。これは、水への溶解性の低い結晶性または無定形の物質の懸濁液を使用することによって実現することができる。化合物の吸収速度はその溶解速度に依存する。したがってその速度は結晶サイズや結晶形態に依存する。あるいは、非経口で投与された化合物形態の吸収を遅延させることは、それを油性媒体に溶解または懸濁させることによって実現される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に、化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成させることによって作製される。化合物とポリマーの比、および使用する具体的なポリマーの特性に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が含まれる。デポー注射用処方物は、生体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を取り込むことによっても調製される。

【0367】

経直腸または経膈投与のための組成物は、本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが体温で液体であり、したがって、直腸または膈腔内で溶融して活性化合物を放出する、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐薬用ワックスなどの適切な非刺激性の賦形剤または担体と混合することによって調製することができる。

【0368】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸薬、粉剤および顆粒剤が含まれる。そうした固体剤形では、活性化合物を、少なくとも1つの薬学的に許容される不活性な賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウム、および／または、a) フィラーすなわち増量剤、例えばでんぶん、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシア、c) 保湿剤、例えばグリセロール、d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカでんぶん、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびに、i) 滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびその混合物と混合させる。カプセル剤、錠剤および丸薬の場合、その剤形は緩衝剤を含むこともできる。

【0369】

同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質および硬質のゼラチンカプセル中のフィラーとして用いることもできる。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸薬および顆粒剤は、腸溶コーティングおよび製薬技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシエルを用いて調製することができる。それらは、任意選択で乳白剤を含むことができ、また、任意選択で遅延した形で、腸管内の特定の部分において、活性成分だけか、またはそれを優先して放出する組成物でできていてもよい。使用できる埋め込み型組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれる。同種の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖な

10

20

30

40

50

らびに高分子量のポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質および硬質のゼラチンカプセル中のフィラーとして用いることもできる。

【0370】

活性化化合物は、上記したような1つまたは複数の賦形剤でマイクロカプセル化した形態であってもよい。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸薬および顆粒剤は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび製薬技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。このような固体剤形では、活性化化合物を、スクロース、ラクトースまたはでんぷんなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合することができる。そうした剤形は、通常実施されるように、不活性希釈剤以外の他の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムや微結晶性セルロースのような錠剤化用滑剤および他の錠剤化用助剤も含むことができる。カプセル剤、錠剤および丸薬の場合、その剤形は緩衝剤を含むこともできる。それらは任意選択で乳白剤を含むことができ、また、任意選択で遅延した形で、腸管内の特定の部分において、活性成分だけを放出するか、またはそれを優先して放出する組成物でできていてもよい。使用できる埋め込み型組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれる。

10

【0371】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形は、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉剤、液剤、噴霧剤、吸入剤またはパッチ剤を含む。活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体、必要に応じて任意の所要保存剤または緩衝剤と混合する。眼科用処方物、点耳剤および点眼剤も考えられ、これらも本発明の範囲内である。さらに、本発明は、身体に化合物を制御放出するという追加的な利点を有する経皮パッチ剤の使用を考慮する。そうした剤形は、適切な媒体中に化合物を溶解または分散させて調製することができる。吸収促進剤を用いて、皮膚を通る化合物のフラックスを増大させることもできる。その速度は、速度制御膜を提供するか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させることによって制御することができる。

20

【0372】

一実施形態によれば、本発明は、生物学的試料におけるタンパク質キナーゼ活性を阻害する方法であって、前記生物学的試料を本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させるステップを含む方法に関する。

【0373】

他の実施形態によれば、本発明は、生物学的試料におけるErbb1、Erbb2、Erbb3、Erbb4、TECキナーゼおよび／またはJAK3またはその変異体の活性を阻害する方法であって、前記生物学的試料を本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させるステップを含む方法に関する。特定の実施形態では、本発明は、生物学的試料におけるErbb1、Erbb2、Erbb3、Erbb4、TECキナーゼおよび／またはJAK3またはその変異体の活性を不可逆的に阻害する方法であって、前記生物学的試料を本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させるステップを含む方法に関する。

30

【0374】

本明細書で用いる「生物学的試料」という用語は、これらに限定されないが、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液または他の体液もしくはその抽出物を含む。

40

【0375】

生物学的試料におけるタンパク質キナーゼ、またはErbb1、Erbb2、Erbb3、Erbb4、TECキナーゼおよび／またはJAK3もしくはその変異体から選択されるタンパク質キナーゼの活性の阻害は、当業者に公知の様々な目的に有用である。そうした目的の例は、これらに限定されないが、輸血、臓器移植、生物学的試料の保管および生物学的アッセイを含む。

【0376】

本発明の他の実施形態は、患者のタンパク質キナーゼ活性を阻害する方法であって、前

50

記患者に本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を投与するステップを含む方法に関する。

【0377】

他の実施形態によれば、本発明は、患者の E r b B 1、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、T E C キナーゼおよび／または J A K 3 またはその変異体の 1 つまたは複数の活性を阻害する方法であって、前記患者に本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を投与するステップを含む方法に関する。特定の実施形態によれば、本発明は、患者の E r b B 1、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、T E C キナーゼおよび／または J A K 3 またはその変異体の 1 つまたは複数の活性を不可逆的に阻害する方法であって、前記患者に本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を投与するステップを含む方法に関する。他の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者における、E r b B 1、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、T E C キナーゼおよび／または J A K 3 またはその変異体の 1 つまたは複数によって媒介される障害を治療する方法であって、前記患者に本発明による化合物または薬学的に許容されるその組成物を投与するステップを含む方法を提供する。そうした障害を以下に詳細に記載する。

10

【0378】

治療を受ける具体的な状態または疾患に応じて、その状態を治療するために通常投与される追加の治療薬も本発明の組成物中に存在してよい。本明細書で用いる、特定の疾患または状態を治療するために通常投与される追加の治療薬は、「治療を受ける疾患または状態に適切である」ことが公知であるものである。

20

【0379】

例えば、本発明の化合物または薬学的に許容されるその組成物を、増殖性疾患および癌を治療するための化学療法薬と併用して投与する。公知の化学療法薬の例には、これらに限定されないが、とりわけ、A d r i a m y c i n、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロン、白金誘導体、タキサン（例えば、パクリタキセル）、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン）、アントラサイクリン（例えば、ドキシソルビシン）、エピポドフィロトキシン（例えば、エトポシド）、シスプラチン、m T O R 阻害剤（例えば、ラパマイシン）、メトトレキサート、アクチノマイシン D、ドラスタチン 10、コルヒチン、エメチン、トリメトトレキサート、メトプリン (m e t o p r i n e)、シクロスポリン、ダウノルビシン、テニポシド、アンフォテリシン、アルキル化剤（例えば、クロラムブシル）、5-フルオロウラシル、カンプトセシン (c a m p t h o t h e c i n)、シスプラチン、メトロニダゾールおよび G l e e v e c（商標）が含まれる。他の実施形態では、本発明の化合物を、A v a s t i n または V E C T I B I X などの生物剤と併用して投与する。

30

【0380】

特定の実施形態では、本発明の化合物または薬学的に許容されるその組成物を、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、B C G ライブ、ベバシズマブ (b e v a c u z i m a b)、フルオロウラシル、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カンプトセシン、カルボプラチン、カルムスチン、セレコクシブ、セツキシマブ、クロラムブシル、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダウノルビシン、デニロイキン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキシソルビシン（中性）、塩酸ドキシソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピルビシン、エポエチンアルファ、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシウレア、イブリツモマブ、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロン α -2 a、インターフェロン α -2 b、イリノテカン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリ

40

50

ド、レバミゾール、ロムスチン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、6-MP、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロン、ネララビン、オフアツムマブ（no fetumomab）、オプレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマゼ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド・二ナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン、キナクリ、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロマイド、テニポシド、VM-26、テストラクトン、チオグアニン、6-TG、チオテパ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ATRA、ウラシルマスタード、バルルピシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ゾレドロネートまたはゾレドロン酸のいずれか1つまたは複数から選択される抗増殖剤または化学療法薬と併用して投与する。

10

【0381】

本発明の阻害剤とやはり併用できる他の薬剤の例には、これらに限定されないが：塩酸ドネペジル（Aricept（登録商標））およびリバスティグミン（Exelon（登録商標））などのアルツハイマー病のための治療；L-DOPA／カルビドパ、エンタカポン、ロピニロール、プラミベキソール、ブロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル（trihexephendyl）およびアマンタジンなどのパーキンソン病のための治療； β インターフェロン（例えば、Avonex（登録商標））およびRebif（登録商標））、酢酸グラチラマー（Copaxone（登録商標））およびミトキサントロンなどの多発性硬化症（MS）を治療するための薬剤；アルブテロールおよびモンテルカスト（Singulair（登録商標））などのぜんそくのための治療；zyprexa、リスパダール、セロクエルおよびハロペリドールなどの統合失調症を治療するための薬剤；コルチコステロイド、TNFブロッカー、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミドおよびスルファサラジンなどの抗炎症薬；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド（cyclophosphamide）、アザチオプリンおよびスルファサラジンなどの免疫調節薬および免疫抑制薬；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗けいれん剤、イオンチャンネルブロッカー、リルゾールおよび抗パーキンソン病薬などの神経栄養因子； β -ブロッカー、ACE阻害剤、利尿薬、硝酸薬、カルシウムチャンネルブロッカーおよびスタチンなどの循環器疾患を治療するための薬剤；コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロンおよび抗ウイルス薬などの肝疾患を治療するための薬剤；コルチコステロイド、抗白血病薬および成長因子などの血液障害を治療するための薬剤；ならびに、 γ グロブリンなどの免疫不全障害を治療するための薬剤が含まれる。

20

30

【0382】

特定の実施形態では、本発明の化合物または薬学的に許容されるその組成物は、モノクローナル抗体またはsiRNA治療薬と併用して投与される。

【0383】

これらの追加の薬剤は、複数投薬レジメンの一部として、本発明の化合物含有組成物とは別個に投与することができる。あるいは、これらの薬剤は、単一組成物中に本発明の化合物と一緒に混合された単一剤形の一部であってよい。複数投薬レジメンの一部として投与する場合、2つの活性薬剤を、同時か、逐次的か、または互いにある時間内、通常互いに5時間以内に提供することができる。

40

【0384】

本明細書で用いる「併用（combination）」、「併用した（combined）」という用語および関連する用語は、本発明による治療薬の同時または逐次的投与を指す。例えば、本発明の化合物は、別個の単位剤形かまたは単一の単位剤形と一緒にして、同時または逐次的に別の治療薬と共に投与することができる。したがって、本発明は、

50

提供化合物、追加の治療薬および薬学的に許容される担体、補助剤または媒体を含む単一単位剤形を提供する。

【0385】

担体材料と一緒にして単一剤形を形成させることができる、本発明の化合物と追加の治療薬の両方の量（上記したような追加の治療薬を含む組成物における）は、治療を受ける宿主および具体的な投与方式によって変わることになる。好ましくは、本発明の組成物を、 $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重/日の投薬量の本発明の化合物を投与できるように処方すべきである。

【0386】

追加の治療薬を含む組成物では、その追加の治療薬と本発明の化合物は相乗的に作用する。したがって、そうした組成物における追加の治療薬の量は、その治療薬だけを使用する単剤治療で必要とされる量より少なくなる。そうした組成物では、 $0.01 \sim 1000 \mu\text{g/kg}$ 体重/日の投薬量の追加の治療薬を投与することができる。

10

【0387】

本発明の組成物中に存在する追加の治療薬の量は、その治療薬を唯一の活性薬剤として含む組成物で通常投与される量以下となる。本発明で開示する組成物中の追加の治療薬の量は、その薬剤を唯一の治療用活性薬剤として含む組成物中に通常存在する量の約50%～100%となるのが好ましい。

【0388】

本発明の化合物またはその医薬組成物は、人工器官、人工弁、代用血管、ステントおよびカテーテルなどの埋め込み型医療用具をコーティングするための組成物中に混ぜ込むこともできる。例えば、再狭窄（損傷後、血管壁が再度狭まること）を克服するために血管ステントが使用される。しかし、ステントまたは他の埋め込み型用具を使用する患者は、血栓形成または血小板活性化の危険を冒すことになる。キナーゼ阻害剤を含む薬学的に許容される組成物でプレコーティングすることによって、これらの望ましくない影響を防止するかまたはそれを緩和することができる。本発明の化合物でコーティングされた埋め込み型用具は本発明の別の実施形態である。

20

【0389】

5. プローブ化合物

特定の態様では、本発明の化合物を検出可能部分につなぎ止めて（tether）プローブ化合物を形成させることができる。一態様では、本発明のプローブ化合物は、本明細書で説明する式I-aまたはI-bの不可逆性タンパク質キナーゼ阻害剤、検出可能部分および阻害剤を検出可能部分と結合させるつなぎ止め部分（tethering）を含む。

30

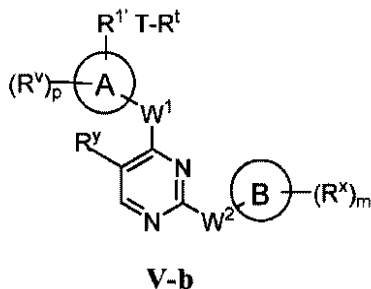
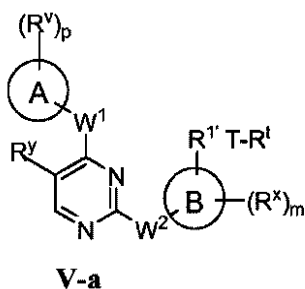
【0390】

いくつかの実施形態では、本発明のそうしたプローブ化合物は、二価のつなぎ止め部分-T-によって、検出可能部分 R^1 につなぎ止められた提供される式I-aまたはI-bの化合物を含む。つなぎ止め部分は、環A、環Bまたは R^1 を介して式I-aまたはI-bの化合物と結合させることができる。当業者は、つなぎ止め部分が R^1 と結合した場合、 R^1 は $R^{1'}$ として示される二価の弾頭基であることを理解されよう。特定の実施形態では、提供されるプローブ化合物は、式V-a、V-b、VI-a、VI-b、VII-aまたはVII-b：

40

【0391】

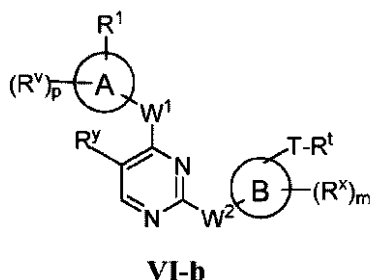
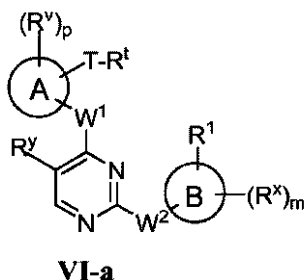
【化 4 5】



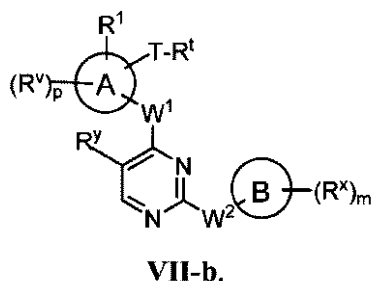
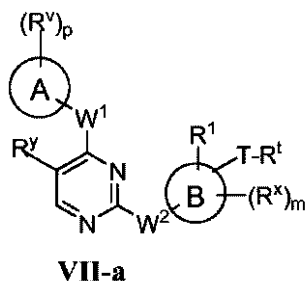
10

【 0 3 9 2 】

【化 4 6】



20



【 0 3 9 3 】

のいずれかから選択される。

30

（式中、環 A、環 B、 R^1 、 m 、 p 、 R^x 、 R^y 、 R^v 、 W^1 および W^2 のそれぞれは、式 I-a および I-b に関して上記に定義し、本明細書の部類および下位部類で説明する通りであり、 $R^{1'}$ は二価の弾頭基であり、 T は二価のつなぎ止め部分であり； R^t は検出可能部分である）

いくつかの実施形態では、 R^t は、一次標識または二次標識から選択される検出可能部分である。特定の実施形態では、 R^t は、蛍光標識（例えば、蛍光染料またはフルオロフォア）、質量タグ（mass tag）、化学発光基、発色団、高電子密度基またはエネルギー移動剤から選択される検出可能部分である。

【 0 3 9 4 】

本明細書で用いる「検出可能部分」という用語は、「標識」および「リポーター」という用語と互換的に使用され、検出することができる任意の部分、例えば一次標識および二次標識に関係する。検出可能部分の存在は、検討中の系の検出可能部分を定量化する（絶対的、概略的または相対的に）方法を用いて測定することができる。いくつかの実施形態では、そうした方法は当業者に周知であり、それらには、リポーター部分（例えば、標識、染料、光架橋剤、細胞毒性化合物、薬物、親和性標識、光親和性標識、反応性化合物、抗体または抗体断片、生体材料、ナノ粒子、スピン標識、フルオロフォア、金属含有部分、放射性部分、量子ドット、新規な官能基、他の分子と共有結合的に結合するかまたは非共有結合的に相互作用する基、光ケージ（photocaged）部分、化学線励起性部分、リガンド、光異性化性部分、ビオチン、ビオチン類似体（例えば、ビオチンスルホキシド）、重原子を組み込んでいる部分、化学的開裂性基、光開裂性基、レドックス活性剤

40

50

、同位体的に標識化された部分、生物物理学的プローブ、リン光性基、化学発光基、高電子密度基、磁性基、挿入基、発色団、エネルギー移動剤、生物学的活性剤、検出可能な標識および上記の任意の組合せ)を定量化する任意の方法が含まれる。

【0395】

放射性同位元素(例えば、三重水素、 ^3H 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I または ^{131}I)、これらに限定されないが、安定な同位元素(例えば、 ^{13}C 、 ^2H 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{15}N 、 ^{19}F および ^{127}I)を含む質量タグ、陽電子放出同位元素(例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{13}N 、 ^{124}I および ^{15}O)および蛍光標識などの一次標識は、さらに修飾することなく検出可能なシグナル発生型リポーター基である。検出可能部分は、これらに限定されないが、蛍光発光、陽電子放出型断層撮影、SPECT医用画像法、化学発光、電子スピン共鳴、紫外線/可視吸光度スペクトル、質量分析、核磁気共鳴、磁気共鳴、フローサイトメトリー、オートラジオグラフィー、シンチレーション計数法、ホスホイメージング法および電気化学的方法を含む方法で分析することができる。

【0396】

本明細書で用いる「二次標識」という用語は、検出可能なシグナルを生成するのに第2の中間体の存在を必要とするビオチンや様々なタンパク質抗原などの部分を指す。ビオチンについては、その二次中間体はストレプトアビジン-酵素複合体を含むことができる。抗原標識については、二次中間体は抗体-酵素複合体を含むことができる。非放射性蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)の過程でエネルギーを別の基に移動させ、第2の基が検出されるシグナルを生成するので、いくつかの蛍光基は二次標識として作用する。

【0397】

本明細書で用いる「蛍光標識」、「蛍光染料」および「フルオロフォア」という用語は、所定の励起波長で光エネルギーを吸収し、別の波長で光エネルギーを放出する部分を指す。蛍光標識の例には、これらに限定されないが：Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660およびAlexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 493/503、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665)、カルボキシローダミン6G、カルボキシ-X-ローダミン(ROX)、カスケードブルー、カスケードイエロー、クマリン343、シアニン染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、ダンシル、Dapoxyl、ジアルキルアミノクマリン、4',5'-ジクロロ-2',7'-ジメトキシフルオレセイン、DM-NERF、エオシン、エリトロシン、フルオレセイン、FAM、ヒドロキシクマリン、IRDyes(IRD40、IRD700、IRD800)、JOE、リサミンローダミンB、マリーナブルー、メトキシクマリン、ナフトフルオレセイン、Oregon Green 488、Oregon Green 500、Oregon Green 514、Pacific Blue、PyMPO、ピレン、ローダミンB、ローダミン6G、ローダミングリーン、ローダミンレッド、Rhodol Green、2',4',5',7'-テトラブプロモスルホンフルオレセイン、テトラメチルローダミン(TMR)、カルボキシテトラメチルローダミン(TAMRA)、Texas Red、Texas Red-X、5(6)-カルボキシフルオレセイン、2,7-ジクロロフルオレセイン、N,N-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-3,4:9,10-ペリレンビス(ジカルボキシイミド、HPTS、エチルエオシン、DY-490XL MegaStokes、DY-485XL MegaStokes、Adirondack Green 520、ATTO465、ATTO488、ATTO495、YOYO-1、5-FAM、BCECF、ジクロロフルオレセイン、ローダミン1

10、ローダミン123、YO-PRO-1、SYTOX Green、Sodium Green、SYBR Green I、Alexa Fluor500、FITC、Fluo-3、Fluo-4、フルオロエメラルド、YoYo-1 ssDNA、YoYo-1 dsDNA、YoYo-1、SYTO RNASelect、Diversa Green-FP、ドランググリーン、EvaGreen、Surf Green EX、スペクトルグリーン、NeuroTrace500525、NBD-X、MitoTracker Green FM、LysoTracker Green DND-26、CBQCA、PA-GFP（ポスト活性化）、WEGFP（ポスト活性化）、FLASH-CCXXCC、単量体アザミグリーン、アザミグリーン、緑色蛍光タンパク質（GFP）、EGFP（Campbell Tsien 2003）、EGFP（Patterson 2001）、カエデグリーン、7-ベンジルアミノ-4-ニトロベンズ-2-オキサー-1, 3-ジアゾール、Bex1、ドキシソルビシン、ルミオグリーンおよびSuperGlo GFPが含まれる。

【0398】

本明細書で用いる「質量タグ」という用語は、質量分析（MS）検出技術を用いてその質量によって独自の検出可能部分を指す。質量タグの例には、N-[3-[4'-(p-メトキシテトラフルオロベンジル)オキシ]フェニル]-3-メチルグリセロニル]イソニペコチン酸、4'-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(ペンタフルオロフェノキシ)]メチルアセトフェノンおよびその誘導体などのエレクトロフォア（electrophore）放出タグが含まれる。これらの質量タグの合成および有用性については、米国特許第4, 650, 750号、同第4, 709, 016号、同第5, 360, 8191号、同第5, 516, 931号、同第5, 602, 273号、同第5, 604, 104号、同第5, 610, 020号および同第5, 650, 270号に記載されている。質量タグの他の例には、これらに限定されないが、ヌクレオチド、ジデオキシヌクレオチド、様々な長さおよび塩基組成のオリゴヌクレオチド、オリゴペプチド、オリゴサッカリドおよび様々な長さおよびモノマー組成の他の合成ポリマーが含まれる。適切な質量範囲（100~2000ダルトン）の中性のものおよび荷電したもの両方の多種多様の有機分子（生体分子または合成化合物）も質量タグとして使用することができる。安定した同位元素（例えば、 ^{13}C 、 ^2H 、 ^{17}O 、 ^{18}O および ^{15}N ）も質量タグとして使用することができる。

【0399】

本明細書で用いる「化学発光基」という用語は、化学反応の結果として熱を加えることなく光を放出する基を指す。一例として、ルミノール（5-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-フタラジンジオン）は、塩基および金属触媒の存在下で、過酸化水素（ H_2O_2 ）のような酸化剤と反応して励起状態の生成物（3-アミノフタレート、3-APA）を生成する。

【0400】

本明細書で用いる「発色団」という用語は、可視波長、UV波長またはIR波長の光を吸収する分子を指す。

【0401】

本明細書で用いる「染料」という用語は、発色団を含む可溶性の着色物質を指す。

【0402】

本明細書で用いる「高電子密度基」という用語は、電子ビームを浴びたとき電子を散乱させる基を指す。そうした基には、これらに限定されないが、モリブデン酸アンモニウム、次硝酸ビスマス、ヨウ化カドミウム、カルボヒドラジド、塩化第二鉄六水和物、ヘキサメチレントトラミン、無水三塩化インジウム、硝酸ランタン、酢酸鉛三水和物、クエン酸鉛三水和物、硝酸鉛、過ヨウ素酸、リンモリブデン酸、リンタングステン酸、フェリシアン化カリウム、フェロシアン化カリウム、ルテニウムレッド、硝酸銀、「強い」プロテイン銀（Agアッセイ：8.0~8.5%）、テトラフェニルポルフィン銀（S-TPPS）、塩化金酸ナトリウム、タングステン酸ナトリウム、硝酸タリウム、チオセミカルバジ

10

20

30

40

50

ド (TSC)、酢酸ウラニル、硝酸ウラニルおよび硫酸バナジルが含まれる。

【0403】

本明細書で用いる「エネルギー移動剤」という用語は、別の分子にエネルギーを供与するかそれからエネルギーを受け取る分子を指す。一例として、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) は、それによって蛍光供与体分子の励起状態エネルギーが非放射活性的に非励起受容体分子へ移動し、次いで、より長い波長で供与されたエネルギーを蛍光的に発する双極子-双極子結合過程である。

【0404】

本明細書で用いる「重原子を組み込んでいる部分」という用語は、一般に炭素より重い原子のイオンを組み込んでいる基を指す。いくつかの実施形態では、そうしたイオンまたは原子には、これらに限定されないが、ケイ素、タングステン、金、鉛およびウランが含まれる。

10

【0405】

本明細書で用いる「光親和性標識」という用語は、光に曝露されると、ある分子（それに対して標識が親和力を有する）と結合を形成する基を有する標識を指す。

【0406】

本明細書で用いる「光ケージ部分」という用語は、特定の波長で照射すると共有結合的または非共有結合的に他のイオンまたは分子と結合する基を指す。

【0407】

本明細書で用いる「光異性化性部分」という用語は、光を照射すると、1つの異性体から別の異性体に変化する基を指す。

20

【0408】

本明細書で用いる「放射性部分」という用語は、その原子核が、自然発生的に α 粒子、 β 粒子または γ 粒子などの放射線を発する基を指す；ここで、 α 粒子はヘリウムの原子核であり、 β 粒子は電子であり、 γ 粒子は高エネルギー光子である。

【0409】

本明細書で用いる「スピン標識」という用語は、いくつかの実施形態では電子スピン共鳴分光法によって検出され、他の実施形態では別の分子と結合する不対電子スピン（すなわち、安定なパラ磁性基）を示す原子または原子のグループを含む分子を指す。そうしたスピン-標識分子には、これらに限定されないが、ニトリルラジカルおよびニトロキシドが含まれ、いくつかの実施形態では、それらは一重スピン標識または二重スピン標識である。

30

【0410】

本明細書で用いる「量子ドット」という用語は、いくつかの実施形態では、近赤外で検出され、著しく高い量子収量を有する（すなわち、弱い照射で非常に高い輝度をもたらす）コロイド状半導体ナノ結晶を指す。

【0411】

当業者は、検出可能部分が適切な置換基を介して提供化合物と結合できることを理解されよう。本明細書で用いる「適切な置換基」という用語は、検出可能部分と共有結合的に結合できる部分を指す。そうした部分は当業者に周知であり、これらには、若干挙げると、例えばカルボキシレート部分、アミノ部分、チオール部分またはヒドロキシル部分を含む基が含まれる。そうした部分は、提供化合物と直接結合していても、また、二価の飽和または不飽和炭化水素鎖などのつなぎ止め部分を介していてもよいことを理解されよう。

40

【0412】

いくつかの実施形態では、検出可能部分は、提供化合物とクリック化学によって結合する。いくつかの実施形態では、そうした部分は、任意選択で銅触媒の存在下、アルキンとのアジドの1, 3-付加環化によって結合する。クリック化学を用いる方法は当業界で公知であり、それらには、Rostovtsevaら、Angew. Chem. Int. Ed. 2002年、41巻、2596~99頁およびSunら、Bioconjugate Chem.、2006年、17巻、52~57頁に記載されているものが含まれる。いく

50

つかの実施形態では、クリックレディ (click ready) 阻害剤部分が提供され、クリックレディ- $T-R^t$ 部分と反応する。本明細書で用いる「クリックレディ」という用語は、クリック化学反応で使用するためのアジドまたはアルキンを含む部分を指す。いくつかの実施形態では、クリックレディ阻害剤部分はアジドを含む。特定の実施形態では、クリックレディ- $T-R^t$ 部分は、銅を用いないクリック化学反応において使用するための歪みシクロオクチンを含む (例えば、Baskinら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2007年、104巻、16793~16797頁に記載されている方法を用いて)。

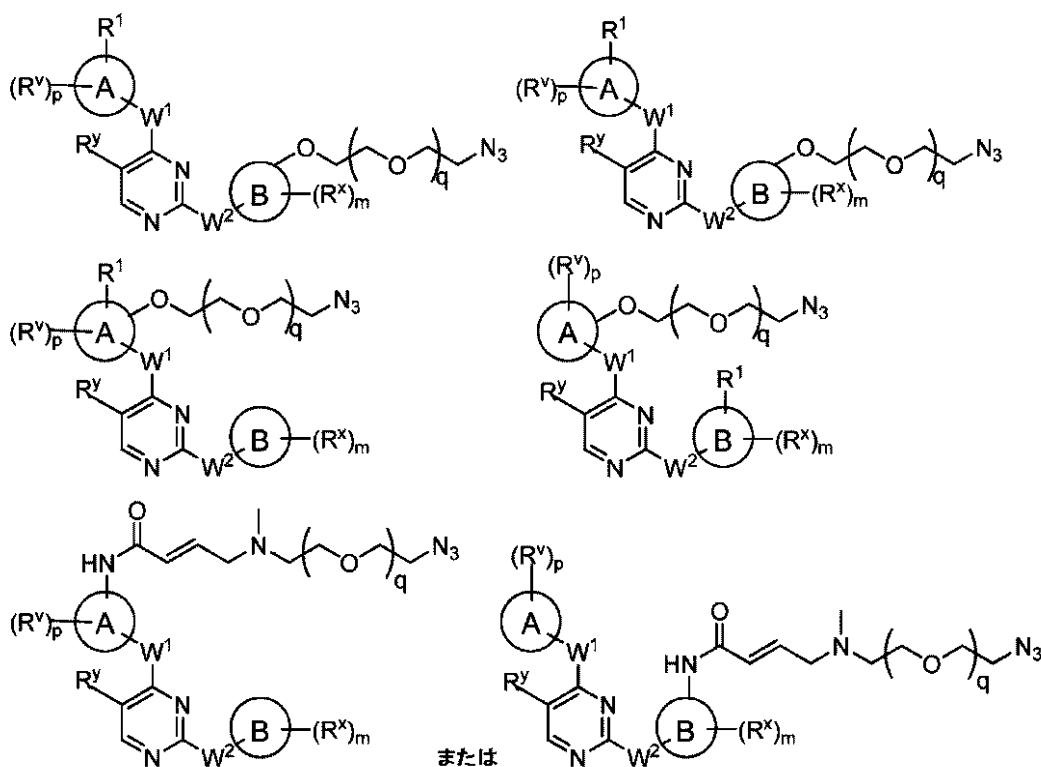
【0413】

特定の実施形態では、クリックレディ阻害剤部分は以下の式のうちの1つである：

10

【0414】

【化47】



20

30

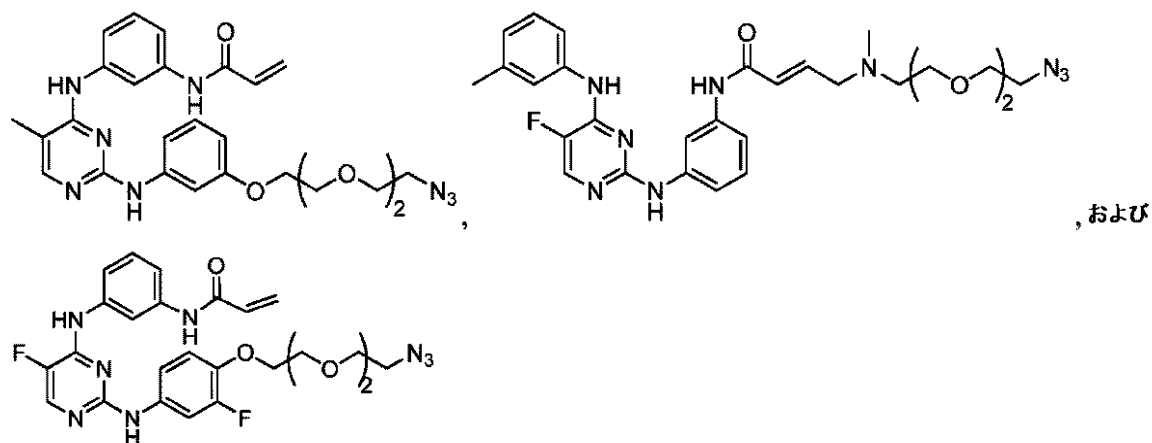
【0415】

(式中、環A、環B、 W^1 、 W^2 、 R^y 、 R^v 、 p 、 R^x および m は、式Iに関して上記に定義し、本明細書で説明する通りであり、 q は1、2または3である)

クリックレディ阻害剤の例には：

【0416】

【化 4 8】



10

【0 4 1 7】

が含まれる。

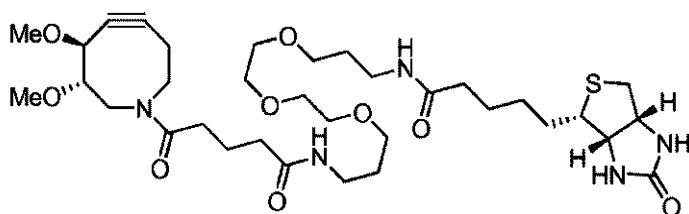
【0 4 1 8】

いくつかの実施形態では、クリックレディ- $T-R^t$ 部分は以下の式のものである。

【0 4 1 9】

【化 4 9】

20



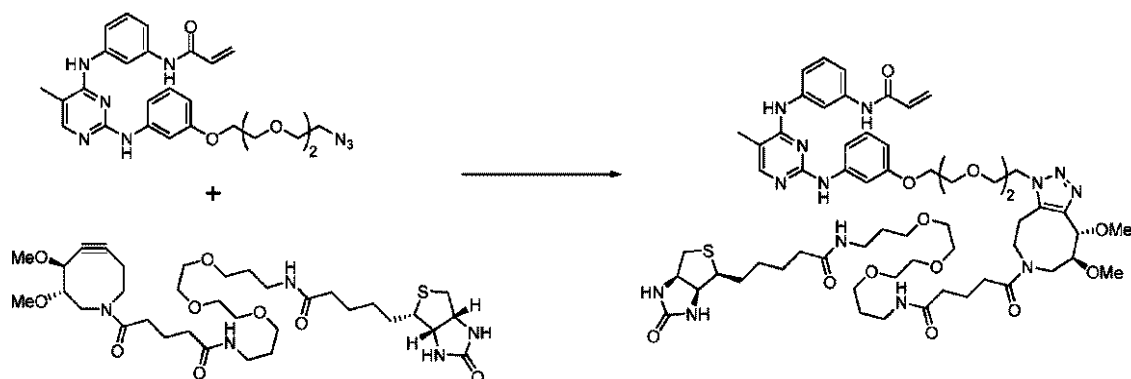
【0 4 2 0】

クリックレディ阻害剤部分とクリックレディ- $T-R^t$ 部分が [2 + 3] 付加環化を介して結合する反応の例は以下の通りである：

30

【0 4 2 1】

【化 5 0】



40

【0 4 2 2】

いくつかの実施形態では、その検出可能部分 R^t は、標識、染料、光架橋剤、細胞毒性化合物、薬物、親和性標識、光親和性標識、反応性化合物、抗体もしくは抗体断片、生体材料、ナノ粒子、スピン標識、フルオロフォア、金属含有部分、放射性部分、量子ドット、新規な官能基、共有結合的にまたは非共有結合的に他の分子と相互作用する基、光ケージ部分、化学線励起性部分、リガンド、光異性化性部分、ビオチン、ビオチン類似体（例えば、ビオチンスルホキシド）、重原子を組み込んでいる部分、化学的開裂性基、光開裂

50

性基、レドックス活性剤、同位体的に標識化された部分、生物物理学的プローブ、リン光性基、化学発光基、高電子密度基、磁性基、挿入基、発色団、エネルギー移動剤、生物学的活性剤、検出可能な標識またはその組合せから選択される。

【0423】

いくつかの実施形態では、R^tはビオチンまたはその類似体である。特定の実施形態では、R^tはビオチンである。他の特定の実施形態では、R^tはビオチンスルホキシドである。

【0424】

他の実施形態では、R^tはフルオロフォアである。他の実施形態では、フルオロフォアは、Alexa Fluor染料 (Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660およびAlexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY染料 (BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 493/503、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665)、カルボキシローダミン 6G、カルボキシ-X-ローダミン (ROX)、カスケードブルー、カスケードイエロー、クマリン 343、シアニン染料 (Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、ダンシル、Dapoxyl、ジアルキルアミノクマリン、4', 5'-ジクロロ-2', 7'-ジメトキシフルオレセイン、DM-NERF、エオシン、エリトロシン、フルオレセイン、FAM、ヒドロキシクマリン、IRDyes (IRD40、IRD700、IRD800)、JOE、リサミンローダミンB、マリーナブルー、メトキシクマリン、ナフトフルオレセイン、Oregon Green 488、Oregon Green 500、Oregon Green 514、Pacific Blue、PyMPO、ピレン、ローダミンB、ローダミン 6G、ローダミングリーン、ローダミンレッド、Rhodol Green、2', 4', 5', 7'-テトラブプロモスルホンフルオレセイン、テトラメチルローダミン (TMR)、カルボキシテトラメチルローダミン (TAMRA)、Texas Red、Texas Red-X、5(6)-カルボキシフルオレセイン、2, 7-ジクロロフルオレセイン、N, N-ビス(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4:9, 10-ペリレンビス(ジカルボキシイミド)、HPTS、エチルエオシン、DY-490XL MegaStokes、DY-485XL MegaStokes、Adirondack Green 520、ATTO465、ATTO488、ATTO495、YOYO-1、5-FAM、BCECF、ジクロロフルオレセイン、ローダミン 110、ローダミン 123、YO-PRO-1、SYTOX Green、Sodium Green、SYBR Green I、Alexa Fluor 500、FITC、Fluo-3、Fluo-4、フルオロエメラルド、YoYo-1 ssDNA、YoYo-1 dsDNA、YoYo-1、SYTO RNaselect、Diversa Green-FP、ドラゴングリーン、EvaGreen、Surf Green EX、スペクトルグリーン、NeuroTrace 500525、NBD-X、MitoTracker Green FM、LysoTracker Green DND-26、CBQCA、PA-GFP (ポスト活性化)、WEGFP (ポスト活性化)、FLASH-CXXCC、単量体アザミグリーン、アザミグリーン、緑色蛍光タンパク質 (GFP)、EGFP (Campbell Tsien 2003)、EGFP (Patterson 2001)、カエデグリーン、7-ベンジルアミノ-4-ニトロベンズ-2-オキサ-1, 3-ジアゾール、Bex1、ドキシソルビシン、ルミオグリーンまたはSuperGlo GFPから選択される。

【0425】

上で一般的に述べたように、提供されるプローブ化合物は、不可逆的阻害剤を検出可能部分と結合させるつなぎ止め部分-Tを含む。本明細書で用いる「つなぎ止める」また

10

20

30

40

50

は「つなぎ止め部分」という用語は、任意の二価の化学スペーサーを指し、それらには、これらに限定されないが、共有結合、ポリマー、水溶性ポリマー、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたヘテロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルアルケニルアルキル、任意選択で置換されたアミド部分、エーテル部分、ケトン部分、エステル部分、任意選択で置換されたカルバメート部分、任意選択で置換されたヒドラゾン部分、任意選択で置換されたヒドラジン部分、任意選択で置換されたオキシム部分、ジスルフィド部分、任意選択で置換されたイミン部分、任意選択で置換されたスルホンアミド部分、スルホン部分、スルホキシド部分、チオエーテル部分またはその任意の組合せが含まれる。

10

【0426】

いくつかの実施形態では、つなぎ止め部分—T—は、共有結合、ポリマー、水溶性ポリマー、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたヘテロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、および任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルアルケニルアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、つなぎ止め部分は任意選択で置換された複素環である。他の実施形態では、複素環は、アジリジン、オキシラン、エピスルフィド、アゼチジン、オキセタン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、ピラゾール、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキシレン、チアゾール、イオチアゾール、ジチオラン、フラン、チオフェン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、チアン、ピリジン、ピラン、チアピラン (thiapyrane)、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、オキサジン、チアジン、ジチアンおよびジオキサンから選択される。いくつかの実施形態では、複素環はピペラジンである。他の実施形態では、つなぎ止め部分は、ハロゲン、—CN、—OH、—NO₂、アルキル、S(O) および S(O)₂ で任意選択で置換されている。他の実施形態では、水溶性ポリマーは PEG 基である。

20

30

【0427】

他の実施形態では、つなぎ止め部分は、検出可能部分とタンパク質キナーゼ阻害剤部分との間に十分な空間的隔たりを提供する。他の実施形態では、つなぎ止め部分は安定である。さらに他の実施形態では、つなぎ止め部分は、検出可能部分の応答に実質的に影響を及ぼさない。他の実施形態では、つなぎ止め部分は、プローブ化合物に化学的安定性を提供する。他の実施形態では、つなぎ止め部分はプローブ化合物に十分な溶解性を提供する。

【0428】

いくつかの実施形態では、水溶性ポリマーなどのつなぎ止め部分—T—は一方の末端で、提供される不可逆的阻害剤と結合し、他方の末端で検出可能部分 R^t と結合する。他の実施形態では、水溶性ポリマーは、提供される不可逆的阻害剤の官能基または置換基を介して結合する。他の実施形態では、水溶性ポリマーは、リポーター部分の官能基または置換基を介して結合する。

40

【0429】

いくつかの実施形態では、つなぎ止め部分—T—に使用するための親水性ポリマーの例には、これらに限定されないが：ポリアルキルエーテルおよびアルコキシで封鎖されたその類似体（例えば、ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレン／プロピレングリコール、およびメトキシまたはエトキシで封鎖されたその類似体、ポリオキシエチレングリコール、後者はポリエチレングリコールすなわち PEG としても公知である）；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルキルエーテル；ポリオキサゾリン、ポリアルキルオキ

50

サゾリンおよびポリヒドロキシアシルオキサゾリン；ポリアクリルアミド、ポリアシルアクリルアミドおよびポリヒドロキシアシルアクリルアミド（例えば、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドおよびその誘導体）；ポリヒドロキシアシルアクリレート；ポリシアル酸およびその類似体、親水性ペプチド配列；デキストランおよびデキストラン誘導体、例えばカルボキシメチルデキストラン、硫酸デキストラン、アミノデキストランを含むポリサッカリドおよびその誘導体；セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシアシルセルロース；キチンおよびその誘導体、例えばキトサン、スクシニルキトサン、カルボキシメチルキチン、カルボキシメチルキトサン；ヒアルロン酸およびその誘導体；でんぷん；アルギン酸塩；コンドロイチン硫酸；アルブミン；プルランおよびカルボキシメチルプルラン；ポリアミノ酸およびその誘導体、例えばポリグルタミン酸、ポリリシン、ポリアスパラギン酸、ポリアスパルトアミド；無水マレイン酸コポリマー、例えば：スチレン無水マレイン酸コポリマー、ジビニルエチルエーテル無水マレイン酸コポリマー；ポリビニルアルコール；そのコポリマー、そのターポリマー、その混合物ならびに上記化合物の誘導体が含まれる。他の実施形態では、水溶性ポリマーは、これらに限定されないが、線状、フォーク状または分岐状を含む任意の構造形態である。他の実施形態では、多官能性ポリマー誘導体には、これらに限定されないが、2つの末端を有し、それぞれの末端が同じかまたは異なる官能基と結合した線状ポリマーが含まれる。

10

【0430】

いくつかの実施形態では、水溶性ポリマーはポリ（エチレングリコール）部分を含む。他の実施形態では、そのポリマーの分子量は、これらに限定されないが、約100Da～約100,000Daまたはそれ以上を含む広い範囲にわたる。さらに他の実施形態では、ポリマーの分子量は、これらに限定されないが、約100,000Da、約95,000Da、約90,000Da、約85,000Da、約80,000Da、約75,000Da、約70,000Da、約65,000Da、約60,000Da、約55,000Da、約50,000Da、約45,000Da、約40,000Da、約35,000Da、約30,000Da、約25,000Da、約20,000Da、約15,000Da、約10,000Da、約9,000Da、約8,000Da、約7,000Da、約6,000Da、約5,000Da、約4,000Da、約3,000Da、約2,000Da、約1,000Da、約900Da、約800Da、約700Da、約600Da、約500Da、約400Da、約300Da、約200Daおよび約100Daを含む約100Da～約100,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は約100Da～50,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は約100Da～40,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は約1,000Da～40,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は約5,000Da～40,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は約10,000Da～40,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリ（エチレングリコール）分子は分岐ポリマーである。他の実施形態では、分枝鎖PEGの分子量は、これらに限定されないが、約100,000Da、約95,000Da、約90,000Da、約85,000Da、約80,000Da、約75,000Da、約70,000Da、約65,000Da、約60,000Da、約55,000Da、約50,000Da、約45,000Da、約40,000Da、約35,000Da、約30,000Da、約25,000Da、約20,000Da、約15,000Da、約10,000Da、約9,000Da、約8,000Da、約7,000Da、約6,000Da、約5,000Da、約4,000Da、約3,000Da、約2,000Daおよび約1,000Daを含む約1,000Da～約100,000Daである。いくつかの実施形態では、分枝鎖PEGの分子量は、約1,000Da～約50,000Daである。いくつかの実施形態では、分枝鎖PEGの分子量は、約1,000Da～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、分枝鎖PEGの分子量は、約5,000Da～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、分枝鎖PEGの分子量は

20

30

40

50

、約 5,000 Da ~ 約 20,000 Da である。実質的に水溶性の骨格鎖についての上記リストは決して包括的なものではなく単に例示のためであり、いくつかの実施形態では、上記した品質を有するポリマー材料は、本明細書で説明する方法および組成物で使用するのに適している。

【0431】

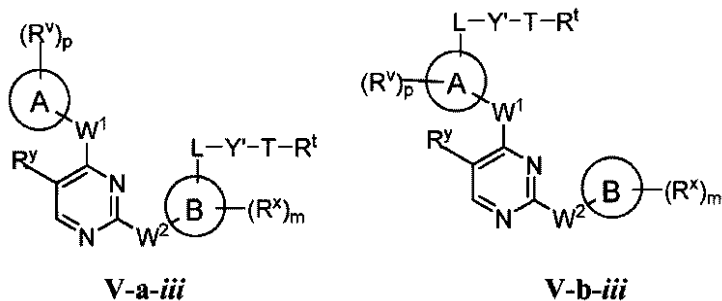
当業者は、 $-T-R^t$ が R^1 弾頭基を介して式 I-a または I-b の化合物と結合している場合、得られるつなぎ止め部分は R^1 弾頭基を含むことを理解されよう。本明細書で用いる「弾頭基を含む」という語句は、式 V-a または V-b の $-R^{1'}-T-$ によって形成されたつなぎ止め部分が、弾頭基で置換されているかまたはつなぎ止め部分内に組み込まれたそうした弾頭基を有することを意味する。例えば、 $-R^{1'}-T-$ によって形成されたつなぎ止め部分は $-L-Y$ 弾頭基（そうした基は本明細書で説明する通りである）で置換されていてよい。あるいは、 $-R^{1'}-T-$ によって形成されたつなぎ止め部分は、つなぎ止め部分内に組み込まれた弾頭基の適切な特性を有する。例えば、 $-R^{1'}-T-$ によって形成されたつなぎ止め部分は、一緒になって、本発明によるタンパク質キナーゼを共有結合的に修飾することができる部分をもたらす、1 つまたは複数の不飽和単位および任意選択の置換基および／またはヘテロ原子を含むことができる。そうした $-R^1-T$ つなぎ止め部分を以下に示す。

【0432】

いくつかの実施形態では、 $-R^{1'}-T-$ つなぎ止め部分のメチレン単位を、二価の $L-Y'$ 一部分で置き換えて式 V-a-iii または V-b-iii の化合物を得る：

【0433】

【化 5 1】



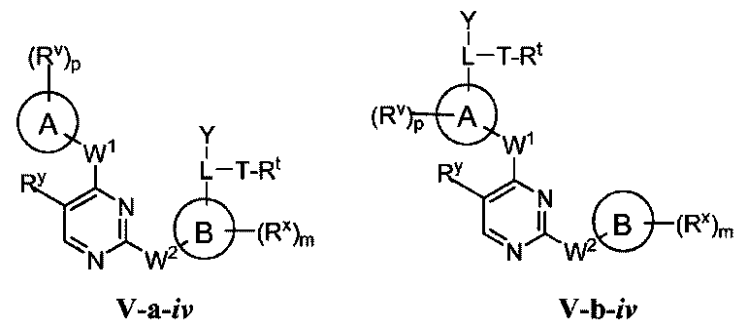
【0434】

（式中、環 A、環 B、m、p、 R^x 、 R^y 、 R^v 、 W^1 、 W^2 、T、L、 Y' および R^t のそれぞれは、上記に定義し、本明細書の部類および下位部類で説明する通りであり、 Y' は、上記に定義し、本明細書の部類および下位部類で説明する Y 基の二価のバージョンである）

いくつかの実施形態では、 $-R^{1'}-T-$ つなぎ止め部分のメチレン単位を、 $-L(Y)$ 一部分で置き換えて式 V-a-iv または V-b-iv の化合物を得る：

【0435】

【化 5 2】



【0436】

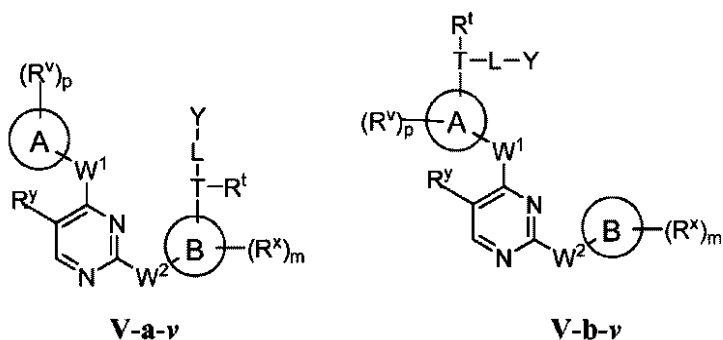
（式中、環 A、環 B、m、p、 R^x 、 R^y 、 R^v 、 W^1 、 W^2 、T、L、Y および R^t の

それぞれは、上記に定義し、本明細書の部類および下位部類で説明した通りである)

いくつかの実施形態では、つなぎ止め部分を L-Y 部分で置換して式 V-a-v または V-b-v の化合物を得る：

【0437】

【化53】



10

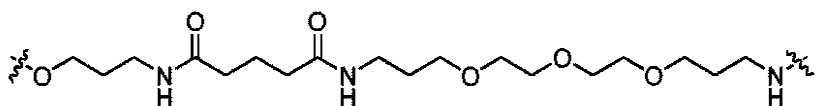
【0438】

(式中、環 A、環 B、m、p、R^x、R^y、R^v、W¹、W²、T、L、Y および R^t のそれぞれは、上記に定義し、本明細書の部類および下位部類で説明した通りである)

特定の実施形態では、つなぎ止め部分-T-は以下の構造の1つを有する：

【0439】

【化54】



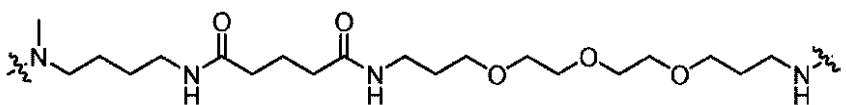
20

【0440】

いくつかの実施形態では、つなぎ止め部分-T-は以下の構造を有する：

【0441】

【化55】



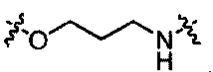
30

【0442】

他の実施形態では、つなぎ止め部分-T-は以下の構造を有する：

【0443】

【化56】



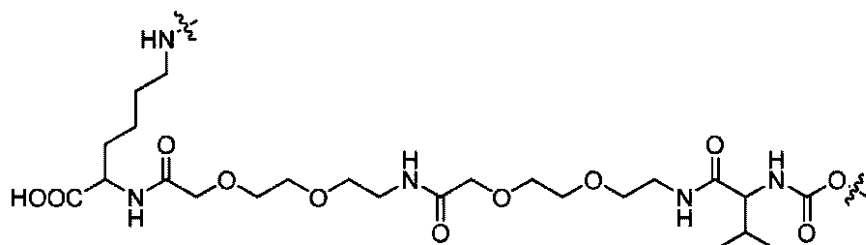
【0444】

特定の他の実施形態では、つなぎ止め部分-T-は以下の構造を有する：

【0445】

40

【化 5 7】



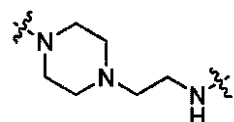
【 0 4 4 6】

10

さらに他の実施形態では、つなぎ止め部分－T－は以下の構造を有する：

【 0 4 4 7】

【化 5 8】



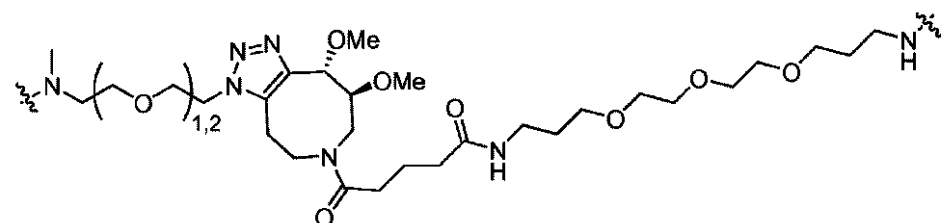
【 0 4 4 8】

いくつかの実施形態では、つなぎ止め部分－T－は以下の構造を有する：

【 0 4 4 9】

20

【化 5 9】



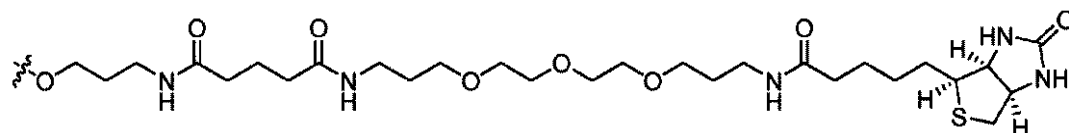
【 0 4 5 0】

いくつかの実施形態では、－T－R^tは以下の構造のものである：

30

【 0 4 5 1】

【化 6 0】



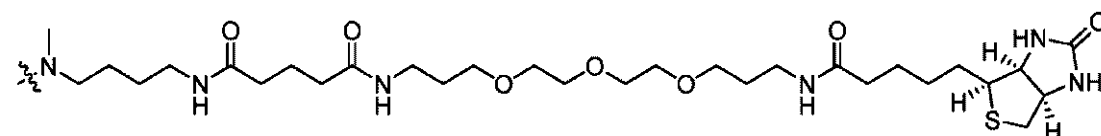
【 0 4 5 2】

他の実施形態では、－T－R^tは以下の構造のものである：

【 0 4 5 3】

40

【化 6 1】

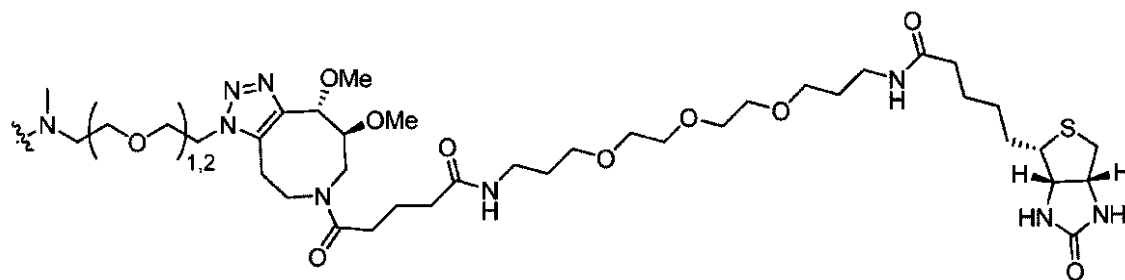


【 0 4 5 4】

特定の実施形態では、－T－R^tは以下の構造のものである：

【 0 4 5 5】

【化 6 2】



【0 4 5 6】

10

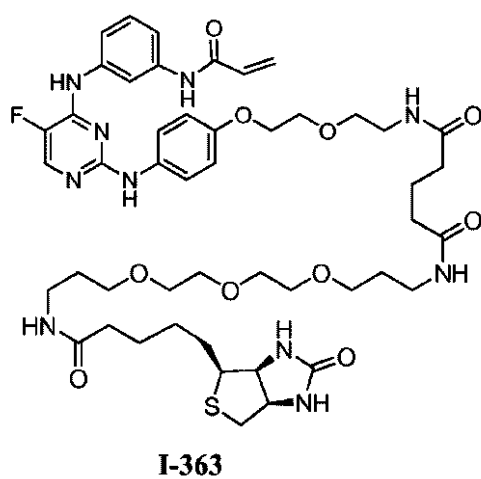
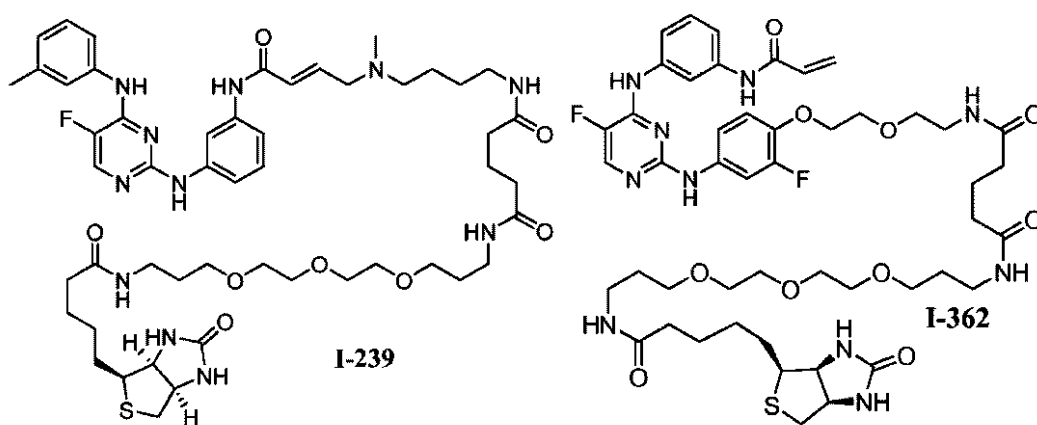
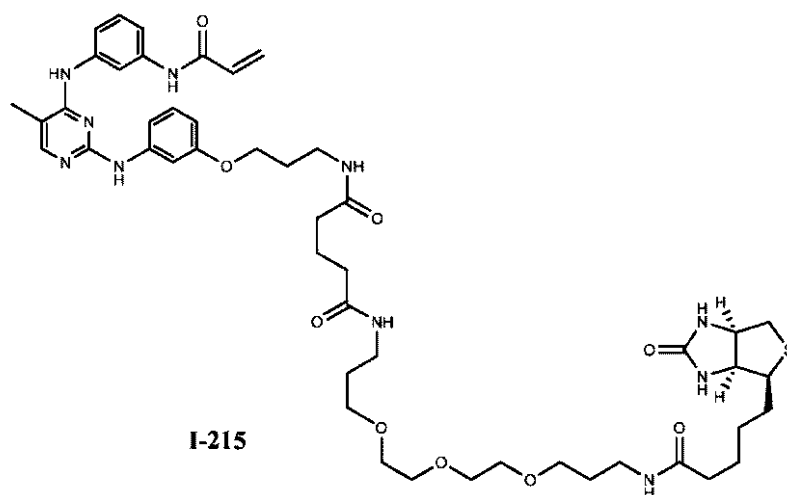
いくつかの実施形態では、式 V-a、V-b、VI-a、VI-b、VII-a または VII-b のプローブ化合物は表 5 の任意の化合物から誘導される。

【0 4 5 7】

特定の実施形態では、プローブ化合物は以下の構造のうちの 1 つである：

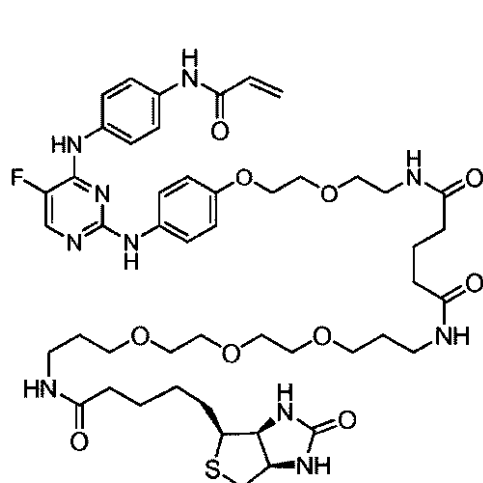
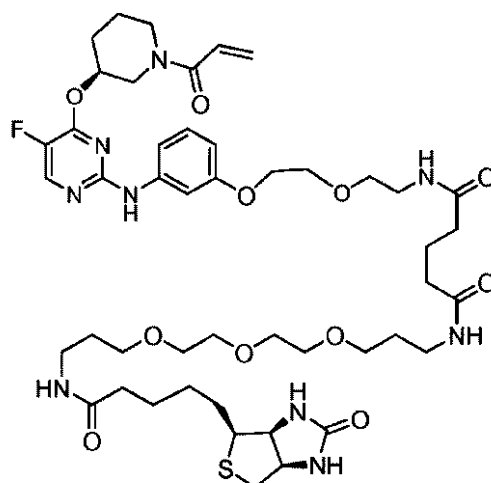
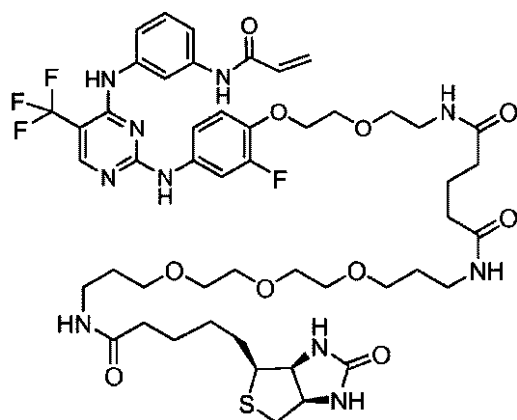
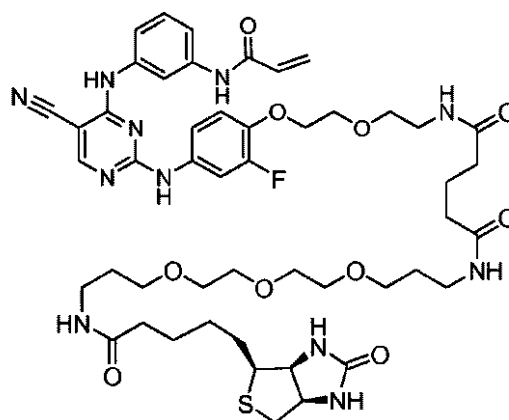
【0 4 5 8】

【化 6 3】



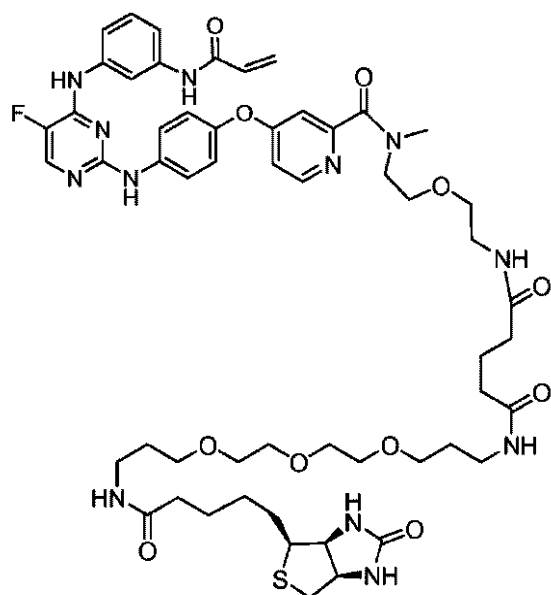
【 0 4 5 9】

【化 6 4】

**I-364****I-365****I-366****I-367**

【 0 4 6 0】

【化 6 5】

**I-368.**

【 0 4 6 1】

多くの-T-R^t 試薬が市販されていることを理解されよう。例えば、多くのビオチン

10

20

30

40

50

化試薬は、例えば、Thermo Scientificから入手することができ、様々なつなぎ止め部分の長さを有する。そうした試薬にはNH₂-PEG₄-ビオチンやNH₂-PEG₁₂-ビオチンが含まれる。

【0462】

いくつかの実施形態では、上記に例示したのと類似のプローブ構造は、本明細書で説明するクリックレディ阻害剤部分およびクリックレディ-T-R¹部分を用いて調製される。

【0463】

いくつかの実施形態では、提供されるプローブ化合物は、タンパク質キナーゼのリン酸化された立体配座を共有結合的に修飾する。一態様では、タンパク質キナーゼのリン酸化された立体配座は、タンパク質キナーゼの活性形態かまたはその不活性形態である。特定の実施形態では、タンパク質キナーゼのリン酸化された立体配座は前記キナーゼの活性形態である。特定の実施形態では、プローブ化合物は細胞透過性である。

【0464】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者における、提供される不可逆的阻害剤（すなわち、式I-aまたはI-bの化合物）によるタンパク質キナーゼの占有率を測定する方法であって、少なくとも1用量の前記不可逆的阻害剤の化合物を投与された患者から得られる1つまたは複数の組織、細胞型またはその溶解物を提供するステップと、前記組織、細胞型またはその溶解物をプローブ化合物（すなわち、式V-a、V-b、VI-a、VI-b、VII-aまたはVII-bの化合物）と接触させて前記溶解物中に存在する少なくとも1つのタンパク質キナーゼを共有結合的に修飾させるステップと、プローブ化合物によって共有結合的に修飾された前記前記タンパク質キナーゼの量を測定し、前記式I-aまたはI-bの化合物による前記タンパク質キナーゼの占有率を前記プローブ化合物による前記タンパク質キナーゼの占有率と比較して判定するステップとを含む方法を提供する。特定の実施形態では、上記方法は、タンパク質キナーゼの占有率が増大するように、式I-aまたはI-bの化合物の用量を調節するステップをさらに含む。特定の他の実施形態では、上記方法は、タンパク質キナーゼの占有率が減少するように、式I-aまたはI-bの化合物の用量を調節するステップをさらに含む。

【0465】

本明細書で用いる「占有率」または「占有する」という用語は、タンパク質キナーゼが、提供される共有結合阻害剤化合物によって修飾されたその度合いを指す。当業者は、所望のタンパク質キナーゼ有効占有率が達成される最も少ない用量を投与することが望ましいことを理解されよう。

【0466】

いくつかの実施形態では、修飾されるタンパク質キナーゼはBTKである。他の実施形態では、修飾されるタンパク質キナーゼはEGFRである。特定の実施形態では、タンパク質キナーゼはJAKである。特定の他の実施形態では、タンパク質キナーゼはErbb1、Erbb2またはErbb4の1つまたは複数である。さらに他の実施形態では、タンパク質キナーゼはTEC、ITKまたはBMXである。

【0467】

いくつかの実施形態では、プローブ化合物は不可逆的阻害剤（このプローブ化合物について占有率が判定される）を構成する。

【0468】

いくつかの実施形態では、本発明は、哺乳動物における、提供される不可逆的阻害剤の効力を評価するための方法であって、提供される不可逆的阻害剤をその哺乳動物に投与するステップと、提供されるプローブ化合物を、哺乳動物から単離された組織もしくは細胞またはその溶解物に投与するステップと、プローブ化合物の検出可能部分の活性を測定するステップと、その検出可能部分の活性を標準品のそれと比較するステップを含む方法を提供する。

【0469】

他の実施形態では、本発明は、哺乳動物における、提供される不可逆的阻害剤の薬物動態を評価するための方法であって、提供される不可逆的阻害剤をその哺乳動物に投与するステップと、本明細書で提供するプローブ化合物を、哺乳動物から単離された1つまたは複数の細胞型またはその溶解物に投与するステップと、プローブ化合物の検出可能部分の活性を、阻害剤の投与に続いて異なる時点で測定するステップを含む方法を提供する。

【0470】

さらに他の実施形態では、本発明は、前記タンパク質キナーゼを本明細書で説明するプローブ化合物と接触させるステップを含む、インビトロでタンパク質キナーゼを標識化する方法を提供する。一実施形態では、その接触させるステップは、タンパク質キナーゼを、本明細書で提供するプローブ化合物でインキュベートするステップを含む。

10

【0471】

特定の実施形態では、本発明は、タンパク質キナーゼを発現する1つまたは複数の細胞または組織あるいはその溶解物を本明細書で説明するプローブ化合物と接触させるステップを含む、インビトロでタンパク質キナーゼを標識化する方法を提供する。

【0472】

特定の他の実施形態では、本発明は、本明細書で説明するプローブ化合物で標識化されたタンパク質キナーゼを含むタンパク質を、電気泳動法により分離し、蛍光発光法によりプローブ化合物を検出することを含む、標識化されたタンパク質キナーゼを検出する方法を提供する。

【0473】

20

いくつかの実施形態では、本発明は、インビトロで、提供される不可逆的阻害剤の薬物動態を評価する方法であって、提供される不可逆的阻害剤を標的タンパク質キナーゼでインキュベートするステップと、本明細書で提供するプローブ化合物を標的タンパク質キナーゼに添加するステップと、プローブ化合物により修飾された標的の量を判定するステップを含む方法を提供する。

【0474】

特定の実施形態では、そのプローブ化合物を、アビジン、ストレプトアビジン、ニュートラアビジンまたはカプトアビジンと結合させることによって検出する。

【0475】

いくつかの実施形態では、そのプローブをウエスタンブロット法で検出する。他の実施形態では、プローブをELISA法で検出する。特定の実施形態では、プローブをフローサイトメトリーで検出する。

30

【0476】

他の実施形態では、本発明は、カイノーム(kinome)を不可逆的阻害剤でプローブする方法であって、1つまたは複数の細胞型またはその溶解物をビオチン化プローブ化合物でインキュベートしてビオチン部分で修飾されたタンパク質を産生させるステップと、タンパク質を消化するステップと、アビジンまたはその類似体で捕獲するステップと、多次元LC-MS-MSを実施してプローブ化合物で修飾されたタンパク質キナーゼおよび前記キナーゼの付加部位を特定するステップを含む方法を提供する。

【0477】

40

特定の実施形態では、本発明は、細胞中のタンパク質合成を測定する方法であって、細胞を、標的タンパク質の不可逆的阻害剤でインキュベートするステップと、特定の時点で細胞の溶解物を生成させるステップと、前記細胞溶解物を本発明のプローブ化合物でインキュベートして長期間にわたって遊離タンパク質の出現を測定するステップを含む方法を提供する。

【0478】

他の実施形態では、本発明は、標的タンパク質キナーゼの占有率を最大化するために、哺乳動物における投薬スケジュールを決定するための方法であって、式I-aまたはI-bの提供される不可逆的阻害剤を投与された哺乳動物から単離された1つまたは複数の細胞型またはその溶解物(例えば、哺乳動物からの脾細胞、末梢B細胞、全血、リンパ、腸

50

組織または他の組織より得られた) をアッセイするステップを含み、そのアッセイするステップが、前記1つまたは複数の組織、細胞型またはその溶解物を提供されるプローブ化合物と接触させるステップと、プローブ化合物によって共有結合的に修飾されたタンパク質キナーゼの量を測定するステップ含む方法を提供する。

【実施例】

【0479】

以下の実施例に示すように、特定の例示的实施形態では、化合物を以下の基本手順に従って調製する。この基本的方法は本発明の特定の化合物の合成を示すが、以下の基本的方法および当業者に公知の他の方法は、本明細書で説明するすべての化合物ならびにこれらの化合物のそれぞれの下位の部類および種に適用できることを理解されよう。

10

【0480】

以下の実施例において使用される化合物番号は、上記表5で示した化合物番号に対応する。

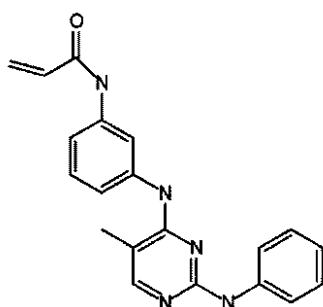
【0481】

(実施例1)

N-(3-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-7 の調製

【0482】

【化66】



I-7

20

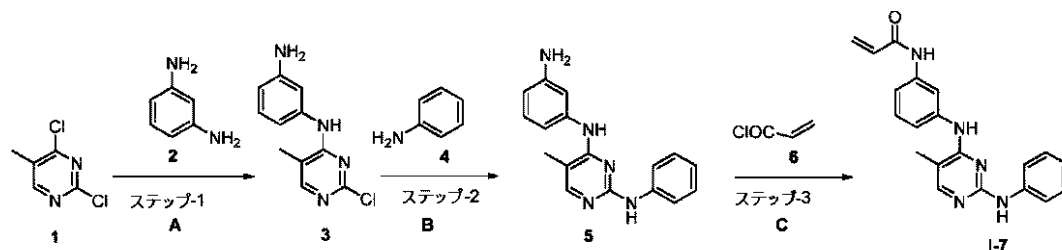
【0483】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

30

【0484】

【化67】



40

【0485】

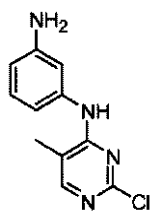
A) DIPEA、n-BuOH、120°C、30分間、MW；B) NMP、200°C、10分間、MW；C) NMP、0°C-30分間、室温-30分間。

【0486】

ステップ-1

【0487】

【化 6 8】



3

【0 4 8 8】

n-BuOH (20 mL) 中の 1 (2.0 g、0.012 mol)、1,3-フェニレンジアミン (2.0 g、0.018 mol)、DIPEA (2.33 g、0.018 mol) の溶液に 120℃ で 30 分間マイクロ波照射した。次いで反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120 メッシュ、EtOAc/CHCl₃:15/85)、3 (1.3 g、45%) を暗茶色の固体として得た。

10

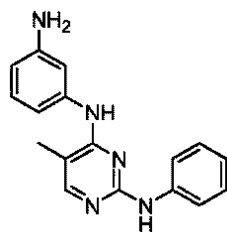
【0 4 8 9】

ステップー 2

【0 4 9 0】

20

【化 6 9】



5

【0 4 9 1】

NMP (10.0 mL) 中の 3 (1.0 g、4.27 mmol)、4 (1.5 g、16.12 mmol) の溶液にマイクロ波照射した (200℃、10 分間)。反応混合物を冷却し、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して残渣を得た。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、CHCl₃/MeOH:98/2)、5 (0.5 g、40.3%) を明茶色の固体として得た。

30

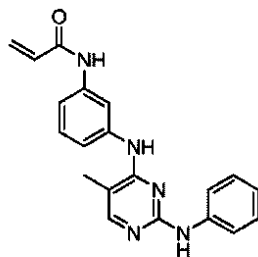
【0 4 9 2】

ステップー 3

【0 4 9 3】

【化 7 0】

40



I-7

【0 4 9 4】

0℃ で NMP (2.0 mL) 中の 5 (200 mg、0.68 mmol) の攪拌溶液に塩

50

化アクリロイル（248 mg、2.74 mmol）を加え、反応混合物を0℃で60分間攪拌した。次いで反応混合物をヘキサンと共に30分間攪拌し、次いでヘキサンを混合物からデカンテーションによって除去し、残渣を水（10 mL）でクエンチした。水溶液を飽和NaHCO₃溶液で塩基性化し、次いでEtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を水（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（SiO₂、230～400、MeOH/CHCl₃：10/90）、I-7（110 mg、46.4%）を茶色の固体として得た。¹H NMR（DMSO-d₆） δ ppm： 2.10（s, 3H）, 5.73（dd, 1.88 & 10.42 Hz, 1H）, 6.24（dd, J=1.88 & 17 Hz, 1H）, 6.44（dd, J=10.08 & 16.92 Hz, 1H）, 6.78（t, J=7.36 Hz, 1H）, 7.06–7.11（m, 2H）, 7.26（t, J=8.08 Hz, 1H）, 7.38–7.40（bm, 2H）, 7.65（d, J=8.52 Hz, 2H）, 7.88（s, 1H）, 7.92（s, 1H）, 8.37（s, 1H）, 8.91（s, 1H）, 10.09（s, 1H）；LCMS：m/e 346.8（M+1）。

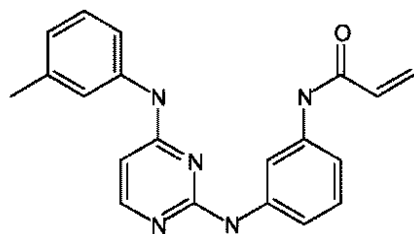
【0495】

（実施例2）

N-（3-（4-（m-トリルアミノ）ピリミジン-2-イルアミノ）フェニル）アクリルアミド I-1 の調製

【0496】

【化71】



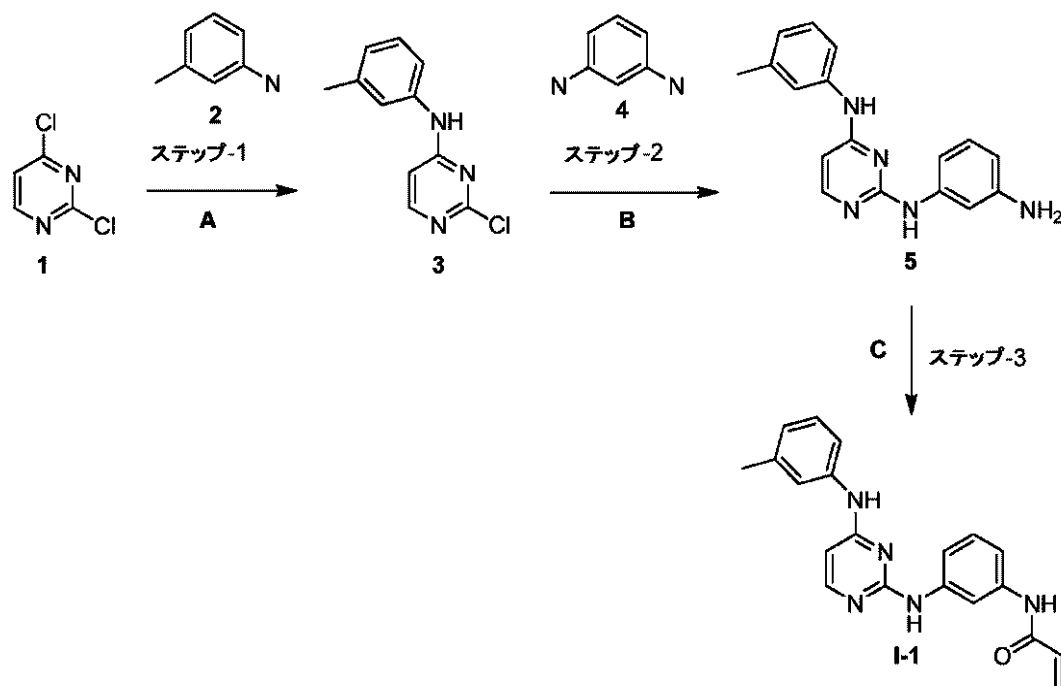
I-1

【0497】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0498】

【化 7 2】



【0499】

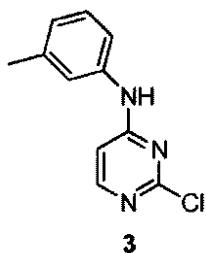
A) DIEA、*n*-BuOH、110℃、30分間、マイクロ波；B) NMP、200℃、10分間、マイクロ波；C) 塩化アクリロイル、NMP、0℃-30分間、室温-30分間。

【0500】

ステップー 1

【0501】

【化 7 3】



【0502】

n-BuOH (2.0 mL) 中の 1 (0.5 g、3.35 mmol)、*m*-トルイジン (0.36 g、3.35 mmol)、DIEA (0.65 g、5.0 mmol) の溶液に 110℃で30分間マイクロ波照射した。次いで反応混合物を減圧下濃縮し、水 (5 mL) でクエンチし、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120メッシュ、CHCl₃/MeOH:99/1)、3 (0.4 g、54.2%) を黄色の固体として得た。

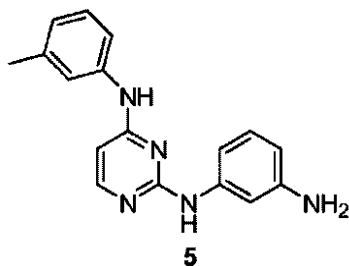
40

【0503】

ステップー 2

【0504】

【化 7 4】



【0505】

10

NMP (2.0 mL) 中の 3 (0.2 g、0.91 mmol)、4 (0.2 g、1.8 mmol) の溶液にマイクロ波照射した (200℃、10 分間)。次いで反応混合物を冷却し、水 (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3×15 mL) で抽出した。合わせた CH₂Cl₂ 抽出物を水 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して残渣を得た。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、CHCl₃/MeOH:98/2)、5 (0.14 g、53%) を明黄色の固体として得た。

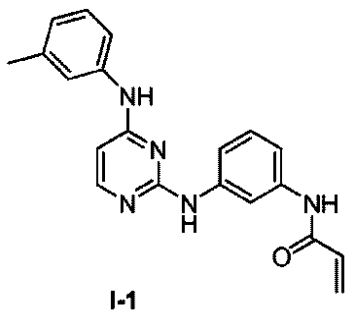
【0506】

ステップー 3

【0507】

20

【化 7 5】



30

【0508】

0℃でNMP (1.0 mL) 中の 5 (0.075 g、0.25 mmol) の攪拌溶液に塩化アクリロイル (0.19 g、2.0 mmol) を加え、反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌し、次いで室温で 30 分間攪拌した。未希釈の反応混合物をカラムクロマトグラフィーで精製して (中性 Al₂O₃、CHCl₃/MeOH:98/2)、I-1 (0.04 g、45%) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.56 (s, 3H), 5.71 (dd, J=2.0 & 10.08 Hz, 1H), 6.20-6.25 (m, 2H), 6.45 (dd, J=10.12 & 17.00 Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.52 Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.44 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.76 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 10.03 (s, 1H); LCMS: m/e 346.4 (M+1)。

40

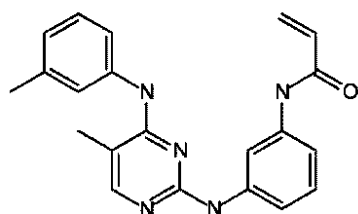
【0509】

(実施例 3)

N-(3-(5-メチル-4-(m-トリルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-2 の調製

【0510】

【化 7 6】

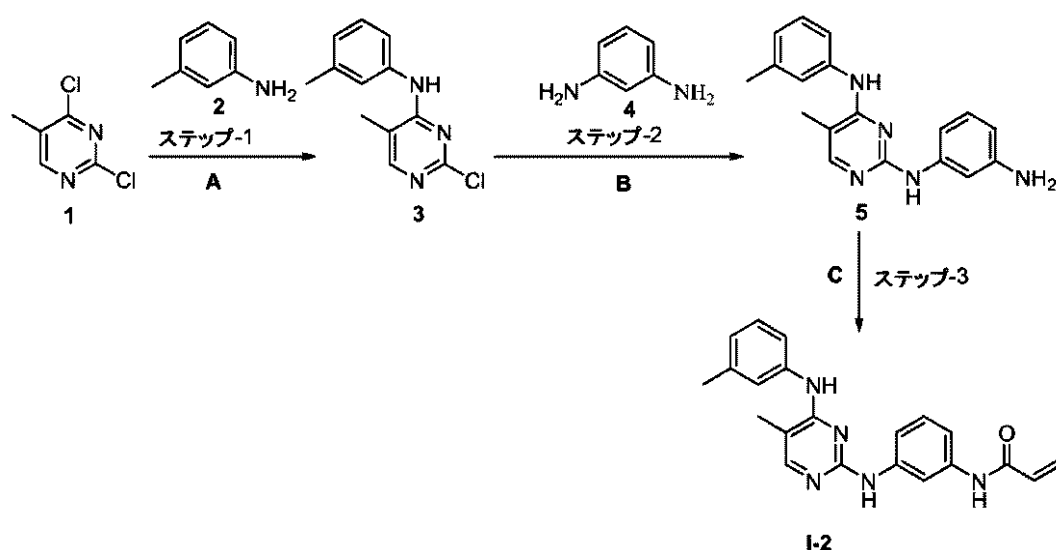
**I-2**

【0 5 1 1】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0 5 1 2】

【化 7 7】



【0 5 1 3】

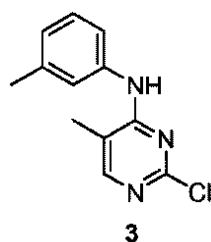
A) DIPEA、 n -BuOH、 110°C 、30分間、MW；B) NMP、 200°C 、15分間、MW；C) 塩化アクリロイル、NMP、 0°C —30分間、室温—30分間。

【0 5 1 4】

ステップー 1

【0 5 1 5】

【化 7 8】

**3**

【0 5 1 6】

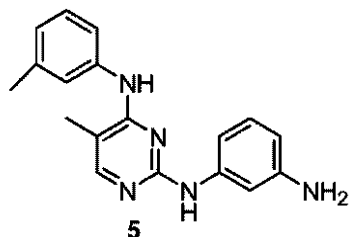
n -BuOH (2.0 mL) 中の 1 (0.1 g、0.613 mmol)、2 (0.066 g、0.613 mmol)、DIPEA (0.118 g、0.919 mmol) の溶液に 110°C で 90 分間マイクロ波照射した。反応混合物を冷却し、減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO_2 、メタノール/クロロホルム混合物)、3 (0.05 g、34%) をオフホワイト色の固体として得た。

【0 5 1 7】

ステップー 2

【0518】

【化79】



10

【0519】

NMP (2.0 mL) 中の 3 (0.05 g、0.213 mmol)、4 (0.046 g、0.427 mmol) の溶液にマイクロ波照射した (200 °C、15 分間)。次いで反応混合物を冷却し、水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して残渣を得た。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、CHCl₃/MeOH: 98/2)、5 (0.03 g、46%) を灰色の固体として得た。

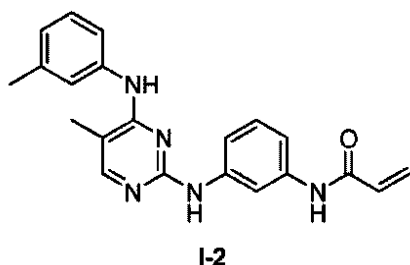
【0520】

ステップー 3

20

【0521】

【化80】



30

【0522】

0 °C で NMP (0.5 mL) 中の 5 (0.025 g、0.082 mmol) の攪拌溶液に塩化アクリロイル (0.073 g、0.821 mmol) を加え、反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次いで室温で 30 分間攪拌した。粗製反応混合物をアルミナカラムに通して (中性 Al₂O₃、クロロホルム/メタノール混合物)、I-2 (0.012 g、41%) を淡茶色の固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.10 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 5.72 (dd, J=2 & 10.04 Hz, 1H), 6.22 (dd, J=1.96 & 16.92 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10.08 & 16.92 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.36 Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.06 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.78 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.08 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.60 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.99 (s, 1H); LCMS: m/e 360.1 (M+1)。

40

【0523】

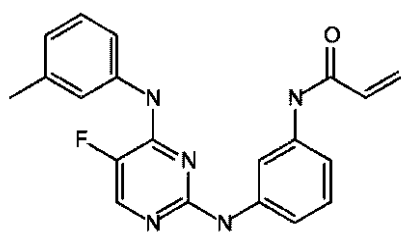
(実施例 4)

N-(3-(5-フルオロ-4-(m-トリルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-3 の調製

50

【0524】

【化81】

**I-3**

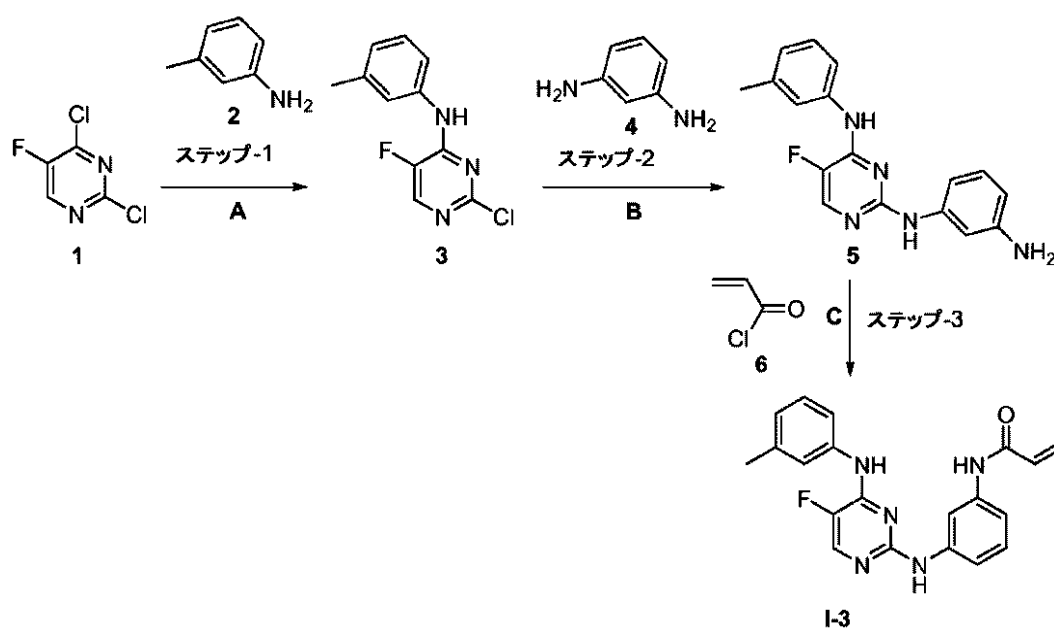
10

【0525】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0526】

【化82】



20

30

【0527】

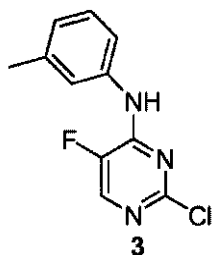
A) n-ブタノール、DIPEA、110℃、45分間、MW；B) NMP、200℃、10分間、MW；C) NMP、DMAP、0℃、30分間。

【0528】

ステップ-1

【0529】

【化83】



40

【0530】

n-ブタノール (5.0 mL) 中の 1 (0.5 g、3 mmol) の溶液に 2 (0.64 g、0.6 mmol)、DIPEA (0.116 g、0.8 mmol) を加え、反応混合物に 110℃で45分間マイクロ波照射した。それを冷却し、水 (50 mL) でクエンチ

50

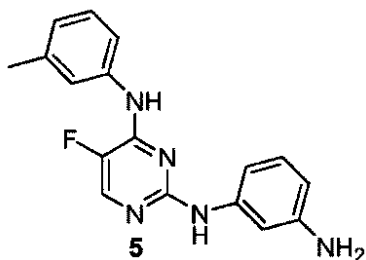
し、EtOAc (2×25 mL) で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を水 (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、3 (0.45 g、63%) を得、それをさらに精製することなく次のステップで用いた。

【0531】

ステップー 2

【0532】

【化84】



【0533】

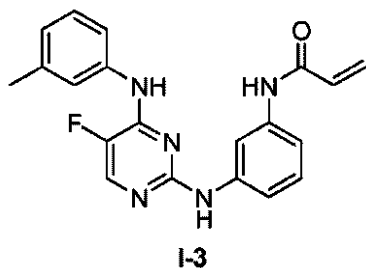
NMP (4.5 mL) 中の 3 (0.45 g、1.8 mmol) および 4 (0.41 g、3.7 mmol) の溶液に 200℃ で 10 分間マイクロ波照射した。それを冷却し、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を水 (2×25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120、クロロホルム/酢酸エチル：90/10)、5 (0.23 g、41%) を明黄色の固体として得た。

【0534】

ステップー 3

【0535】

【化85】



【0536】

0℃でNMP (1.5 mL) 中の 5 (0.075 g、0.24 mmol) の攪拌溶液に N₂ 雰囲気下で DMAP (0.059 g、0.48 mmol) および塩化アクリロイル (0.064 g、0.725 mmol) を加え、反応混合物を 30 分間この温度で維持した。それを水 (7.5 mL) でクエンチし、EtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を 5%クエン酸 (10 mL)、水 (2×10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (Al₂O₃、クロロホルム/メタノール：98/2)、I-3 (0.01 g、11.3%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.27 (s, 3H), 5.72 (d, J=9.84 Hz, 1H), 6.22 (d, J=16.92 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=10.2 & 17.02 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.12 Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.68 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.92 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 9.23 (bs, 2H), 10.03 (s, 1H); LCMS: m/e 364.2 (M+1)。

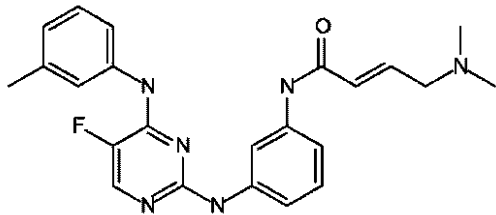
【0537】

(実施例5)

(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-(5-フルオロ-4-(m-トリルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ブタ-2-エンアミド I-4 の調製

【0538】

【化86】



I-4

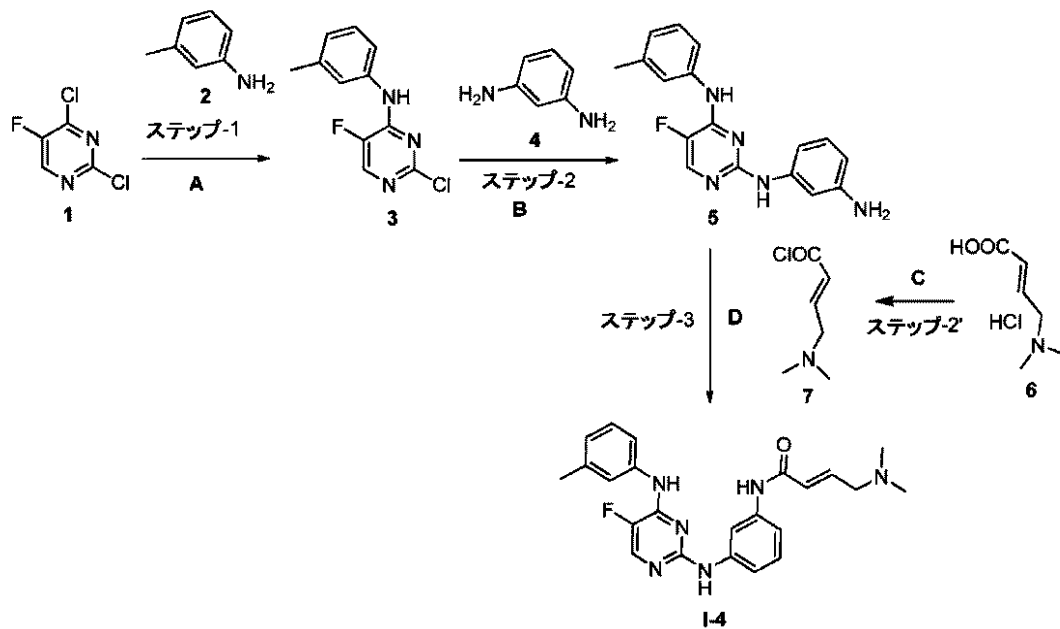
10

【0539】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0540】

【化87】



20

30

【0541】

A) n-ブタノール、DIPEA、110℃、45分間、MW；B) NMP、200℃、10分間、MW；C) 塩化オキサリル、CH₃CN、0℃で30分間、25℃で2時間、45℃で5分間；D) NMP、0℃から10℃、30分間。

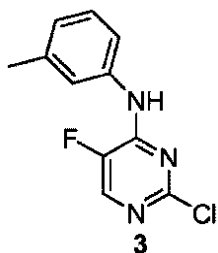
40

【0542】

ステップ1

【0543】

【化 8 8】



【0 5 4 4】

n-ブタノール（5.0 mL）中の1（0.5 g、3.0 mmol）、2（0.32 g、3.0 mmol）の溶液にマイクロ波照射した（110℃、45分間）。それを冷却し、水（50 mL）でクエンチし、EtOAc（2×25 mL）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を水（25 mL）、ブライン（25 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮して、3（0.45 g、63%）を得、それをさらに精製することなく次のステップで用いた。

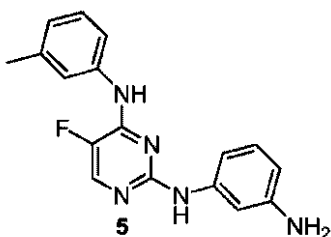
10

【0 5 4 5】

ステップー 2

【0 5 4 6】

【化 8 9】



20

【0 5 4 7】

NMP（4.5 mL）中の3（0.45 g、1.8 mmol）、4（0.41 g、3.7 mmol）の溶液にマイクロ波照射した（200℃、10分間）。それを冷却し、水（25 mL）で希釈し、EtOAc（3×25 mL）で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水（2×25 mL）、ブライン（25 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（SiO₂、クロロホルム／酢酸エチル：90／10）、5（0.23 g、41%）を明黄色の固体として得た。

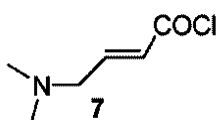
30

【0 5 4 8】

ステップー 3 a

【0 5 4 9】

【化 9 0】



40

【0 5 5 0】

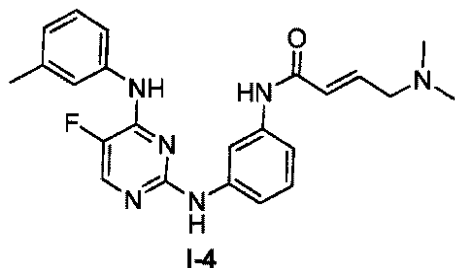
CH₃CN（1.0 mL）中の6（0.13 g、0.80 mmol）の攪拌溶液に0℃で塩化オキサリル（0.122 g、0.96 mmol）を加えた。反応混合物を0℃で30分間、次いで室温で2時間攪拌した。最後にそれを45℃で5分間加熱し、冷却し、反応混合物をさらに精製することなく次のステップで用いた。

【0 5 5 1】

ステップー 3

【0 5 5 2】

【化 9 1】



【0553】

10

NMP (1.0 mL) 中の 5 (0.05 g、0.16 mmol) の攪拌溶液に 0℃で 7 を加えた。反応混合物を 0℃で 30 分間および 10℃で 30 分間攪拌した。それを飽和重炭酸ナトリウム溶液 (5 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (1 mL)、ブライン (1 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧下濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、230～400、CHCl₃/MeOH、95/5)、I-4 (0.02 g、29.4%) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.21 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.08 (bd, J=5.6 Hz, 2H), 6.29 (d, J=15.60 Hz, 1H), 6.67–6.74 (m, 1H), 6.86 (d, J=7.20 Hz, 1H), 7.12–7.20 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.00 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.00 Hz, 1H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); LCMS: m/e 421.2 (M+1)。

20

【0554】

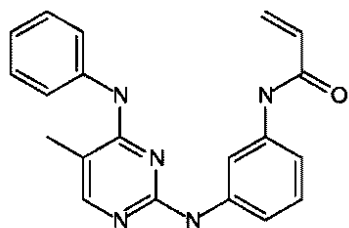
(実施例 6)

N-(3-(5-メチル-4-(フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-5 の調製

【0555】

【化 9 2】

30



I-5

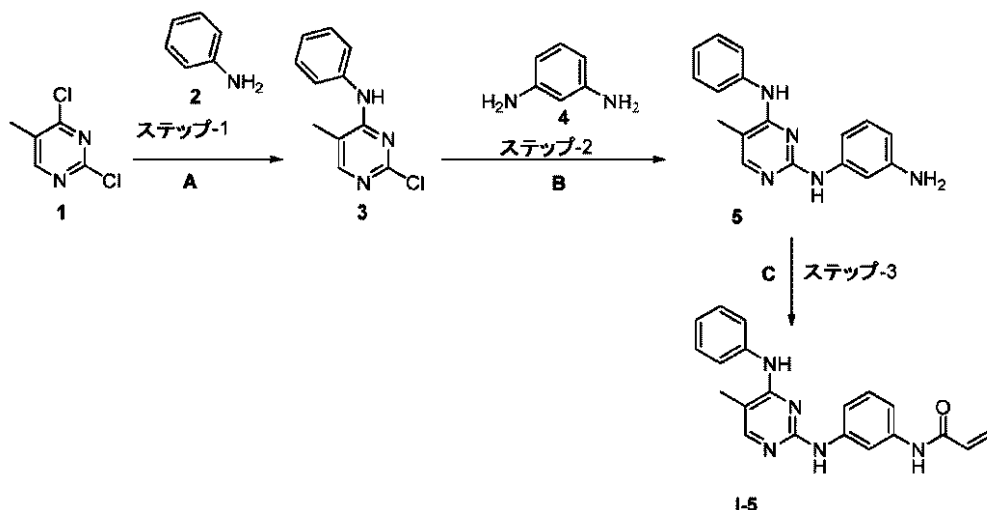
【0556】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

40

【0557】

【化 9 3】



【0558】

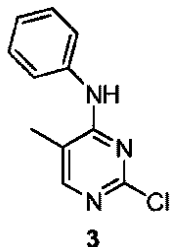
A) DIPEA、*n*-BuOH、110℃、30分間、MW；B) NMP、200℃、15分間、MW；C) 塩化アクリロイル、NMP、0℃-30分間、室温-30分間。

【0559】

ステップ-1

【0560】

【化 9 4】



【0561】

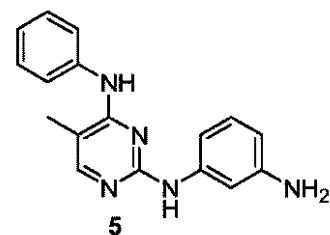
n-BuOH (2.0 mL) 中の 1 (0.1 g、0.613 mmol)、2 (0.114 g、1.226 mmol)、DIPEA (0.118 g、0.919 mmol) の溶液に 110℃ で 90 分間マイクロ波照射した。反応混合物を冷却し、減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120、メタノール/クロロホルム：1/9)、3 (0.08 g、59%) を白色の固体として得た。

【0562】

ステップ-2

【0563】

【化 9 5】



【0564】

NMP (2.0 mL) 中の 3 (0.08 g、0.364 mmol)、4 (0.059 g、0.546 mmol) の溶液にマイクロ波照射した (200℃、15分間)。反応混合物を冷却し、水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせ

50

た酢酸エチル抽出物を水（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮して残渣を得た。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（ SiO_2 、60～120、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ：98/2）、5（0.06 g、60%）を明灰色の固体として得た。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm：2.09（s, 3H）、4.74（s, 2H）、6.09–6.11（m, 1H）、6.77–6.85（m, 2H）、6.91（t, $J=1.72$ Hz, 1H）、7.02（t, $J=7.36$ Hz, 1H）、7.31（t, $J=7.52$ Hz, 2H）、7.75（d, $J=7.68$ Hz, 2H）、7.84（s, 1H）、8.18（s, 1H）、8.65（s, 1H）；LCMS： m/e 293.2（ $M+1$ ）。

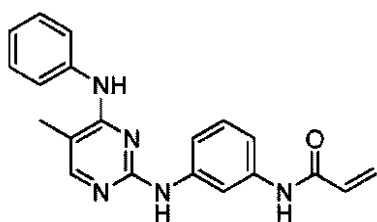
10

【0565】

ステップー3

【0566】

【化96】



I-5

20

【0567】

0℃でNMP（2.0 mL）中の5（60 mg、0.205 mmol）の攪拌溶液に塩化アクリロイル（0.148 g、1.64 mmol）を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。未希釈の反応混合物をアルミナカラムに通して（中性 Al_2O_3 、クロロホルム/メタノール、99/1）、I-5（0.013 g、18.5%）をオフホワイト色の固体として得た。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm：2.11（s, 3H）、5.72（dd, $J=1.92$ & 10.04 Hz, 1H）、6.22（dd, $J=1.92$ & 16.92 Hz, 1H）、6.45（dd, $J=9.32$ & 16.92 Hz, 1H）、7.00（t, $J=7.28$ Hz, 1H）、7.09（t, $J=8.04$ Hz, 1H）、7.23–7.30（m, 3H）、7.43（d, $J=8.04$ Hz, 1H）、7.75–7.77（m, 2H）、7.83（s, 1H）、7.88（s, 1H）、8.22（s, 1H）、9.00（s, 1H）、9.99（s, 1H）；LCMS： m/e 346（ $M+1$ ）。

30

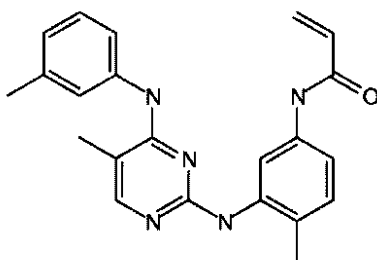
【0568】

（実施例7）

N-（4-メチル-3-（5-メチル-4-（m-トリルアミノ）ピリミジン-2-イルアミノ）フェニル）アクリルアミド I-8 の調製

【0569】

【化97】



I-8

40

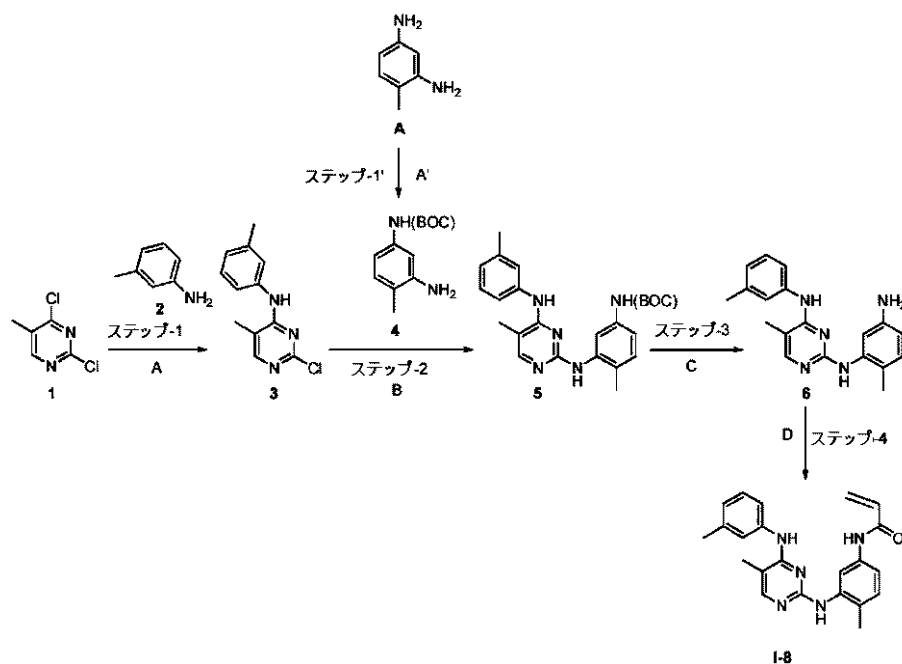
50

【0570】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0571】

【化98】



【0572】

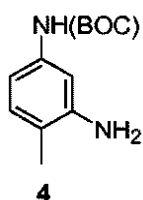
A) DIPEA、*n*-BuOH、120℃、60分間、MW；A') (BOC)₂O、MeOH、-10℃、4時間；B) Pd(OAc)₂、BINAP、Cs₂CO₃、トルエン、110℃、12時間；C) TFA、CH₂Cl₂、0℃-30分間、室温-2時間；D) 塩化アクリロイル、NMP、0℃-30分間、室温-30分間。

【0573】

ステップ1'

【0574】

【化99】



【0575】

MeOH (75 mL) 中の A (5 g、0.04 mmol) の攪拌溶液に (BOC)₂O (11.59 g、0.050 mmol) をゆっくりと -10℃ で加えた。反応物をこの温度で 4 時間攪拌し、次いで反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣を EtOAc (300 mL) に溶解させた。それを水 (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して、4 (2.5 g、27%) をオフホワイト色の固体として得た。

【0576】

ステップ1

【0577】

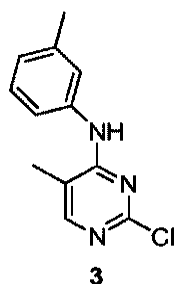
10

20

30

40

【化100】



【0578】

10

n-BuOH (5 mL) 中の 1 (0.5 g、3.06 mmol)、2 (0.39 g、3.06 mmol)、DIPEA (0.59 g、4.5 mmol) の溶液にマイクロ波照射した (120 °C、30 分間)。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下除去し、得られた残渣を水 (5 mL) でクエンチした。それを EtOAc (3 × 20 mL) で抽出し、合わせた EtOAc 層を水 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120、CHCl₃/MeOH: 9/1)、3 (0.35 g、49%) をオフホワイト色の固体として得た。

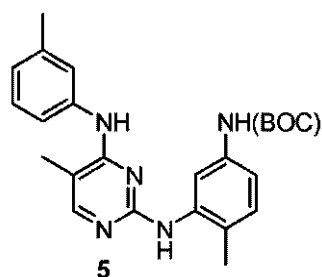
【0579】

ステップ 2

20

【0580】

【化101】



30

【0581】

脱気したトルエン (トルエンは N₂ で 15 分間パージした) 中の 3 (0.1 g、0.43 mmol)、4 (0.14 g、0.64 mmol)、Pd(OAc)₂ (10 mg、0.043 mmol)、BINAP (0.013 g、0.021 mmol) および Cs₂CO₃ (0.2 g、1.06 mmol) の溶液を N₂ 雰囲気下で 12 時間還流させた。反応混合物を冷却し、セライト (登録商標) の短床に通した。濾液を EtOAc (25 mL) で希釈し、水 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120、CHCl₃/MeOH: 9/1)、5 (40 mg、22%) をオフホワイト色の固体として得た。

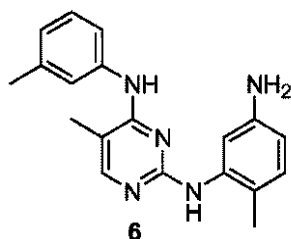
40

【0582】

ステップ 3

【0583】

【化 1 0 2】



【0 5 8 4】

0℃で乾燥CH₂Cl₂（2 mL）中の5（0.04 g、0.095 mmol）の攪拌溶液にCF₃COOH（0.2 mL、5体積）を加え、反応混合物をこの温度で30分間維持した。それを室温にし、この温度で2時間攪拌した。それを氷冷水（2 mL）でクエンチし、炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、EtOAc（2×10 mL）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を水（2 mL）、ブライン（2 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して、6（22 mg、73%）を明茶色の固体として得た。

10

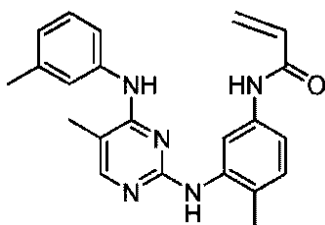
【0 5 8 5】

ステップー 4

【0 5 8 6】

【化 1 0 3】

20

**I-8**

【0 5 8 7】

0℃でNMP（4 mL）中の6（0.2 g、0.63 mmol）の攪拌溶液に塩化アクリロイル（0.12 g、1.25 mmol）を加えた。反応物をこの温度で30分間、次いで室温で30分間維持した。それを氷冷水（2 mL）でクエンチし、EtOAc（2×10 mL）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を水（2 mL）、ブライン（2 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（SiO₂、230～400、CHCl₃/MeOH：9/1）、I-8（10 mg、4%）を白色の固体として得た。¹H NMR（DMSO-d₆） δ ppm： 2.07（s, 3H），2.13（s, 6H），5.70（dd, J=1.92 & 10.08 Hz, 1H），6.20（dd, J=1.96 & 16.88 Hz, 1H），6.41（dd, J=10.16 & 16.96 Hz, 1H），6.69（d, J=7.36 Hz, 1H），6.98（t, J=7.76 Hz, 1H），7.11（d, J=8.24 Hz, 1H），7.41（q, J=9.92 Hz, 1H），7.49–7.51（m, 2H），7.73（s, 1H），7.80（s, 1H），7.97（s, 1H），8.16（s, 1H），10.00（s, 1H）；LCMS：m/e 374（M+1）。

30

40

【0 5 8 8】

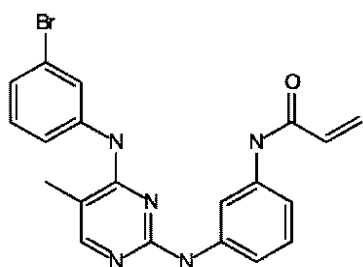
（実施例 8）

N-（3-（4-（3-ブロモフェニルアミノ）-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ）フェニル）アクリルアミド I-9 の調製

【0 5 8 9】

50

【化 1 0 4】

**1-9**

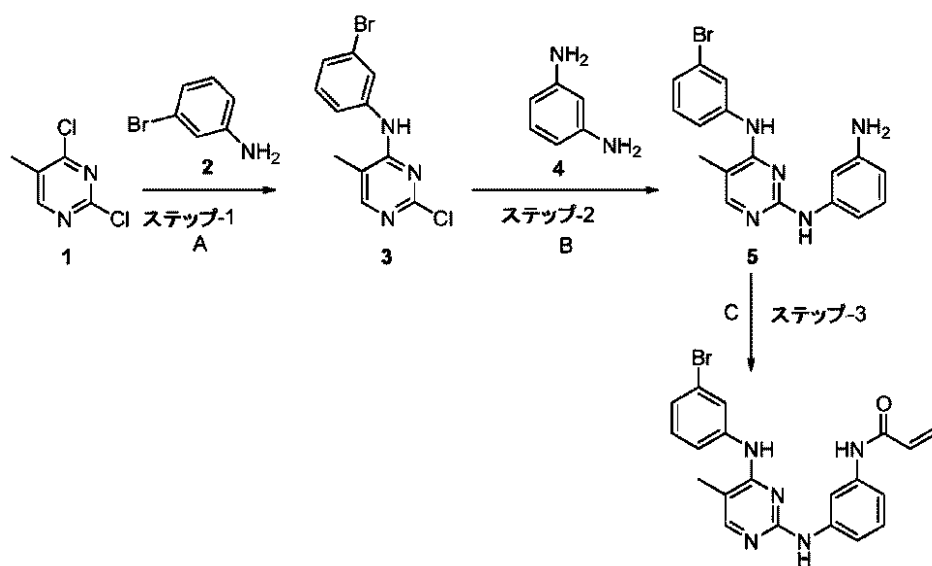
10

【 0 5 9 0】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【 0 5 9 1】

【化 1 0 5】



20

30

1-9

【 0 5 9 2】

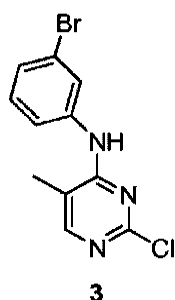
A) DIPEA、n-ブタノール、110℃、1時間、MW；B) 1.5N HCl、エタノール、90℃、30分間、MW；C) 塩化アクリロイル、NMP、0℃、30分間。

【 0 5 9 3】

ステップ 1

【 0 5 9 4】

【化 1 0 6】

**3**

40

【 0 5 9 5】

n-ブタノール (5 mL) 中の 1 (0.5 g、3.06 mmol)、2 (0.53 g、3.06 mmol) および DIPEA (0.80 mL、4.06 mmol) の溶液にマイクロ波照射した (110℃、1時間)。反応混合物を冷却し、減圧下濃縮して残渣を得た。

50

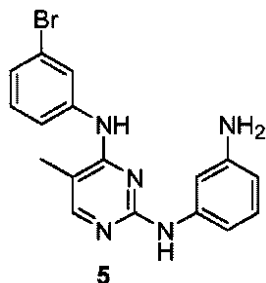
。残渣をEtOAc（5 mL）に溶解させ、NaHCO₃ 溶液（2 mL）、水（2 mL）およびブライン溶液（2 mL）で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥後、減圧下濃縮して、粗製3を得、それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（SiO₂、60～120、クロロホルム／メタノール、9／1）、3（0.125 g、13%）を茶色の固体として得た。

【0596】

ステップ2

【0597】

【化107】



10

【0598】

EtOH（3 mL）中の3（0.15 g、0.5 mmol）の溶液に4（0.081 g、0.75 mmol）、次いで1.5 N HCl（0.055 g、1.5 mmol）を加えた。反応混合物にマイクロ波照射し（90℃、30分間）、冷却し、減圧下濃縮した。得られた残渣をEtOAc（5 mL）に溶解させ、NaHCO₃ 溶液（2 mL）、水（2 mL）およびブライン（2 mL）で洗浄した。それをNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、粗製5を得た。それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（SiO₂、60～120、クロロホルム／メタノール、9／1）、5（0.06 g、32%）を明茶色の固体として得た。

20

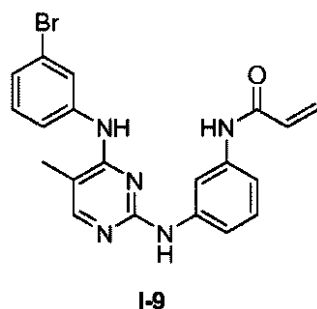
【0599】

ステップ3

【0600】

【化108】

30



【0601】

NMP（1 mL）中の5（0.06 g、0.16 mmol）の攪拌溶液に0℃で塩化アクリロイル（0.117 g、1.29 mmol）を加えた。反応混合物をこの温度で30分間攪拌し、次いでジクロロメタン（2 mL）に溶解させた。それをNaHCO₃ 溶液（1 mL）、水（1 mL）およびブライン溶液（1 mL）で洗浄した。それをNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（SiO₂、60～120、クロロホルム／メタノール、9／1）、I-9（0.016 g、23%）を淡茶色の固体として得た。¹H NMR（DMSO-d₆） δ ppm: 2.16（s, 3H）, 5.75（dd, J=1.72 & 10 Hz, 1H）, 6.23（dd, J=1.76 & 16.88, Hz, 1H）, 6.45（dd, J=10.08 & 16.92 Hz, 1H）, 7.22-7.34（m, 4

40

50

H), 7.38 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); LCMS: m/e 426 ($M+1$).

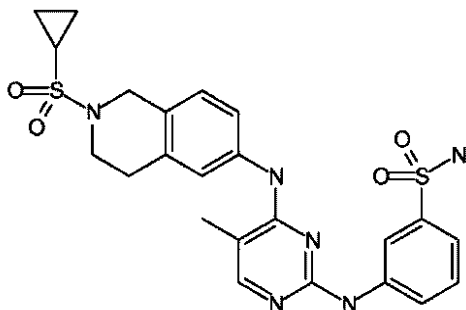
【0602】

(実施例9)

3-(4-(2-(シクロプロピルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド I-10 の調製

【0603】

【化109】



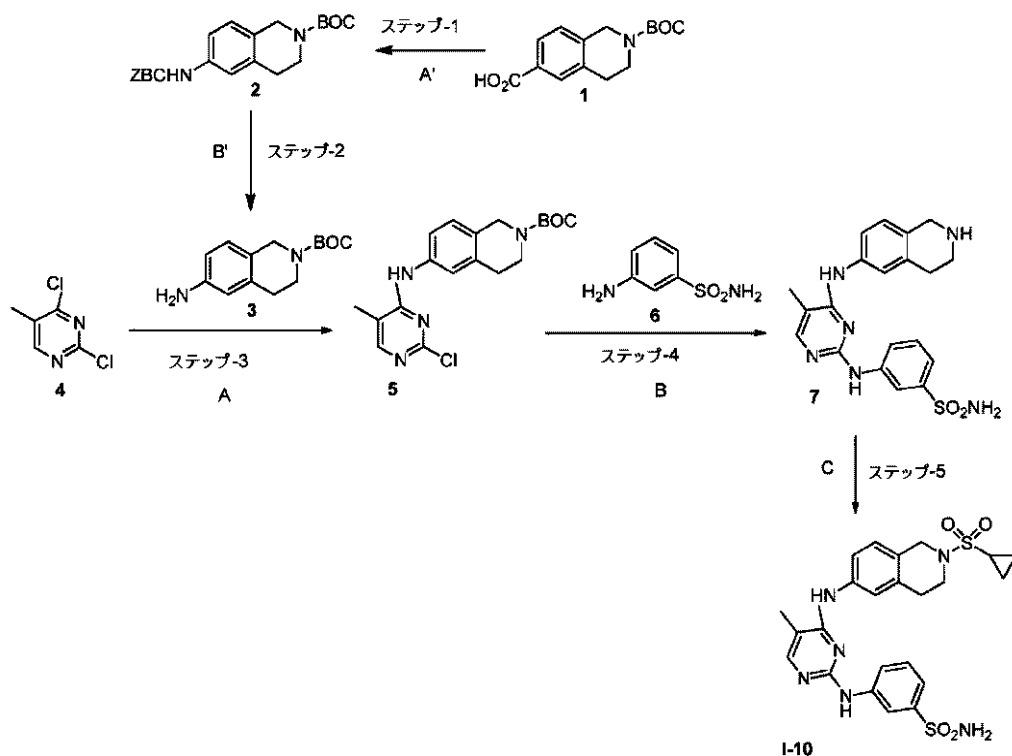
I-10

【0604】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0605】

【化110】



【0606】

A') DPPA、ベンジルアルコール、 Et_3N 、トルエン、 $110^\circ C$ 、12時間；B') $Pd(OH)_2$ 、ギ酸アンモニウム、 $EtOH$ 、還流、6時間；A) DIPEA、 $n-BuOH$ 、 $120^\circ C$ 、1時間、MW；B) 1.5N HCl 、 $EtOH$ 、還流12時間；

10

20

30

40

50

C) 塩化シクロプロピルスルホニル、D I P E A、T H F、室温、12時間。

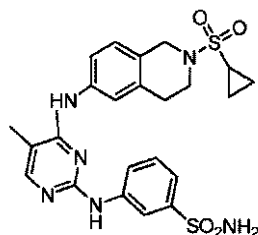
ステップ1～4 骨格7を合成する手順は本明細書の化合物I-11の実験において記載する。

【0607】

ステップ5

【0608】

【化111】



I-10

【0609】

0℃でT H F (4mL)中の7 (0.05g、0.0121mmol)の攪拌溶液にD I P E A (0.023g、0.182mmol)、次いで塩化シクロプロピルスルホニル (0.031g、0.182mmol)をN₂雰囲気下で加えた。反応混合物を室温にし、この温度で12時間維持した。それをE t O A c (10mL)に溶解させ、水 (5mL)、ブライン (5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60～120、石油エーテル/酢酸エチル、6/4)、I-10 (0.035g、56%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.97-0.1.00 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.90 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.52 (t, J=6 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.03-8.04 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.40 (s, 1H); LCMS: m/e 515 (M+1)。

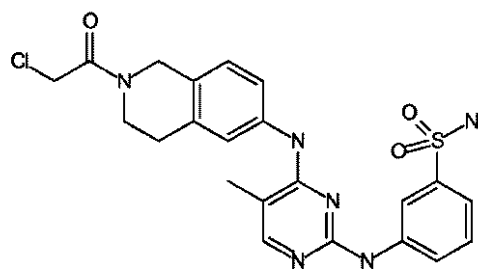
【0610】

(実施例10)

3-(4-(2-(2-クロロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミドI-11の調製

【0611】

【化112】



I-11

【0612】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

10

20

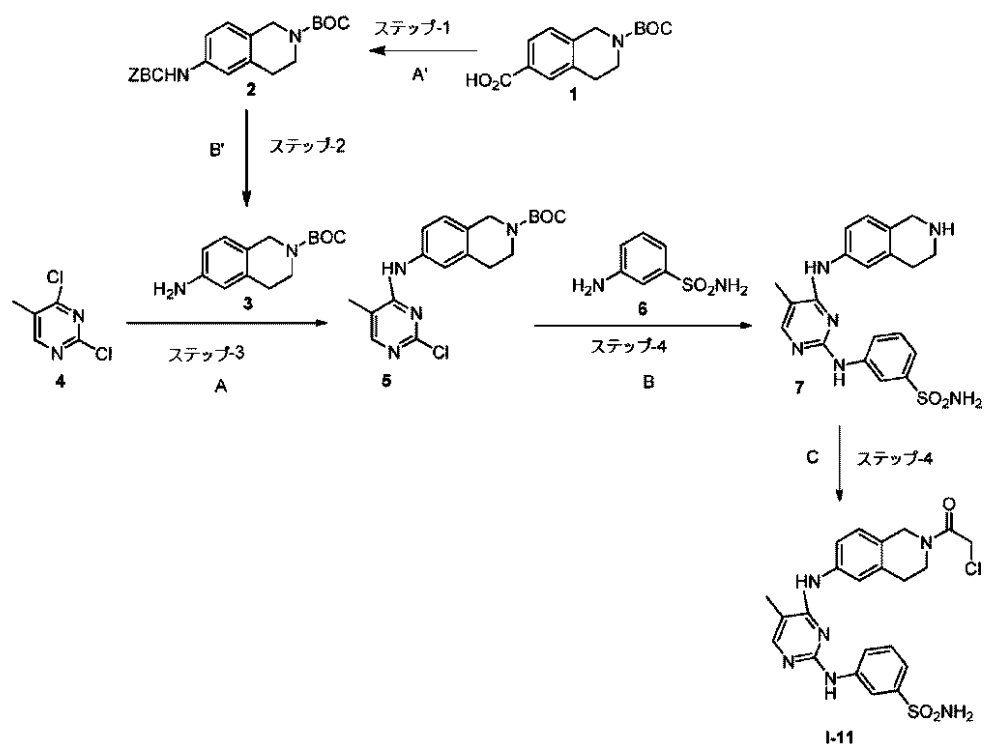
30

40

50

【0613】

【化113】



10

20

【0614】

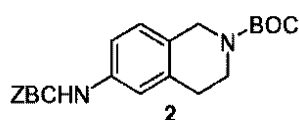
A') DPPA、ベンジルアルコール、Et₃N、トルエン、110℃、12時間；B') Pd(OH)₂、ギ酸アンモニウム、EtOH、還流、6時間；A) DIPEA、n-BuOH、120℃、1時間、MW；B) 1.5N HCl、EtOH、還流12時間；C) Cl-CH₂-COCl、Et₃N、THF、室温、12時間。

【0615】

ステップー1

【0616】

【化114】



【0617】

トルエン (15 mL) 中の 1 (1.5 g、5.4 mmol) の攪拌溶液に DPPA (2.17 g、8.11 mmol)、Et₃N (1.05 mL、8.11 mmol) およびベンジルアルコール (0.876 g、8.11 mmol) を N₂ 下で加えた。反応混合物を 12 時間還流させ、冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。それを水 (5 mL)、ブライン溶液 (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。それを濾過し、減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、クロロホルム/メタノール、9/1)、2 (2.0 g、97%) を白色の固体として得た。

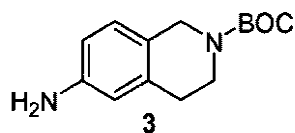
40

【0618】

ステップー2

【0619】

【化 1 1 5】



【0 6 2 0】

EtOH (25 mL) 中の 2 (2.2 g、5.75 mmol) の攪拌溶液にギ酸アンモニウム (3.68 g、57.5 mmol) を加え、反応混合物を 6 時間還流させた。それを冷却し、セライト (登録商標) 床に通して濾過し、濾液を減圧下濃縮して、3 (1.3 g、91%) を暗茶色の油として得、それをさらに精製することなく使用した。

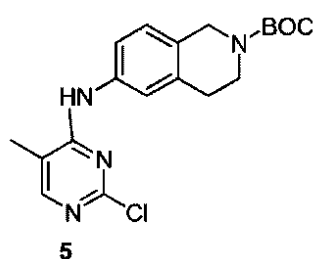
10

【0 6 2 1】

ステップー 3

【0 6 2 2】

【化 1 1 6】



20

【0 6 2 3】

n-BuOH (15 mL) 中の 3 (1.4 g、5.56 mmol)、4 (0.912 g、5.56 mmol) および DIPEA (1.077 g、8.3 mmol) の溶液に 120 °C で 45 分間マイクロ波照射した。反応混合物を冷却し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解させ、水 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥後、減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、クロロホルム/メタノール、9/1)、5 (1.1 g、52%) をクリーム色の固体として得た。

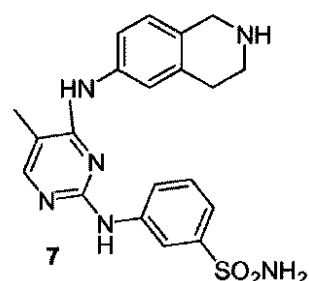
【0 6 2 4】

30

ステップー 4

【0 6 2 5】

【化 1 1 7】



40

【0 6 2 6】

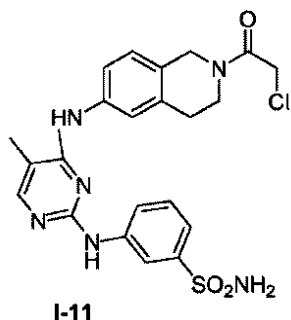
エタノール (5 mL) 中の 5 (0.25 g、0.66 mmol) の攪拌溶液に 6 (0.126 g、0.73 mmol) および触媒量の HCl 水溶液を加え、反応混合物を 12 時間 100 °C で還流させた。それを冷却し、沈殿した固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高減圧下で乾燥して、7 (0.24 g、82%) を明黄色の固体として得た。

【0 6 2 7】

ステップー 5

【0 6 2 8】

【化 1 1 8】



10

【0 6 2 9】

NMP (5 mL) 中の 7 (0.2 g、0.487 mmol) の攪拌溶液に Et_3N (0.094 g、0.731 mmol) を加えた。溶液を 0℃ まで冷却し、塩化クロロアセチル (0.082 g、0.731 mmol) をそれに加えた。反応混合物を室温にし、この温度で 12 時間攪拌した。それを氷冷水 (2 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物をブライン溶液 (2 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO_2 、60~120、クロロホルム/メタノール、9/1)、I-11 (0.038 g、16%) を明黄色の固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.11 (s, 3H), 2.77–2.89 (m, 2H), 3.70–3.72 (m, 2H), 4.49 (d, $J=2.92$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J=23.56$ Hz, 2H), 7.15–7.17 (m, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.30–7.32 (m, 2H), 7.50–7.65 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.04–8.05 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), LCMS: m/e 486.8 (MH^+).

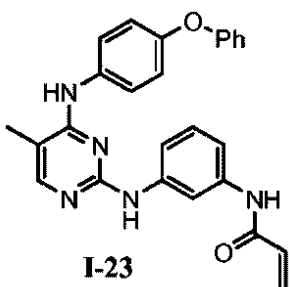
20

(実施例 11)

N-(3-(5-メチル-4-(4-フェノキシフェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-23 の調製

【0 6 3 0】

【化 1 1 9】



30

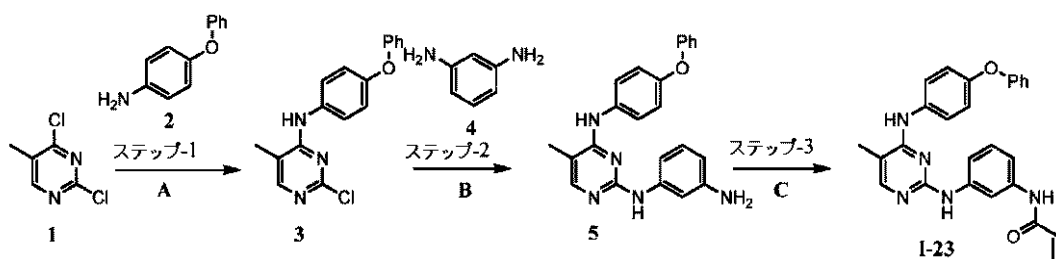
【0 6 3 1】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した

40

【0 6 3 2】

【化 1 2 0】



50

【0633】

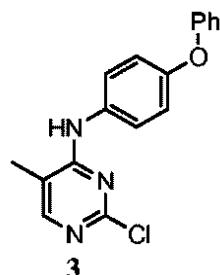
A) DIPEA、*n*-ブタノール、100℃、1時間、MW；B) 濃HCl、*n*-BuOH、160℃、20分間、MW；C) 塩化アクリロイル、0℃、室温、1時間。

【0634】

ステップー1

【0635】

【化121】



10

【0636】

n-BuOH (2 mL) 中の1 (0.2 g、1.2 mmol)、2 (0.12 g、0.95 mmol) およびDIPEA (0.23 g、1.78 mmol) の溶液にマイクロ波照射した (100℃で1時間)。次いで反応混合物を冷却し、減圧下濃縮し、残渣をEtOAc (5 mL) に溶解させた。それをNaHCO₃ 溶液 (2 mL)、水 (2 mL)、ブライン (2 mL) で洗浄し、次いで無水Na₂SO₄ で乾燥した。減圧下で濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、クロロホルム/メタノール、9/1)、3 (0.11 g、28.9%) を明茶色の固体として得た。

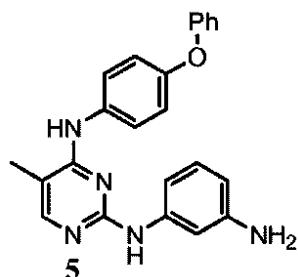
20

【0637】

ステップー2

【0638】

【化122】



30

【0639】

n-ブタノール (1 mL) 中の3 (0.11 g、0.3 mmol)、4 (0.114 g、1.05 mmol) の溶液に濃HCl (1滴) を加え、混合物にマイクロ波照射した (165℃で10分間)。反応混合物を冷却し、減圧下濃縮し、残渣をEtOAc (5 mL) に溶解させた。それをNaHCO₃ 溶液 (2 mL)、水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥後、減圧下濃縮して、残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、クロロホルム/メタノール、9/1)、5 (0.08 g、65%) を茶色の固体として得た。

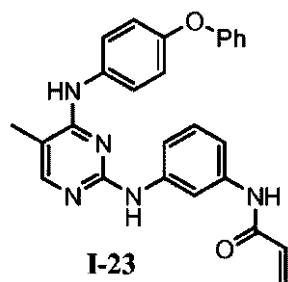
40

【0640】

ステップー3

【0641】

【化 1 2 3】



【0 6 4 2】

10

NMP (1 mL) 中の 5 (0.015 g、0.03 mmol) 攪拌溶液に 0℃で塩化アクリロイル (0.005 g、0.05 mmol) を加えた。反応混合物を室温にし、この温度で 1 時間維持した。それをジクロロメタン (2 mL) で希釈し、NaHCO₃ 溶液 (1 mL)、水 (1 mL) およびブライン (1 mL) で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥後、減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120、クロロホルム/メタノール、9/1)、I-23 (0.004 g、23%) を茶色の固体として得た。400 MHz, MeOD: δ 2.14 (s, 3H), 5.71 (d, J=11.20 Hz, 1H), 6.30-6.44 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 4H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 3H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.79 (s, 2H); LCMS: m/e 437 (M+1)。

20

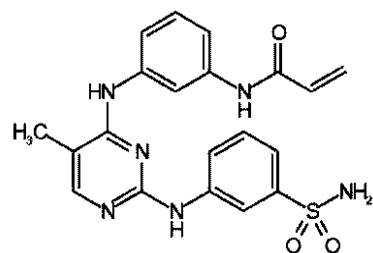
【0 6 4 3】

(実施例 12)

N-(3-(5-メチル-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-33 の調製

【0 6 4 4】

【化 1 2 4】

**I-33**

30

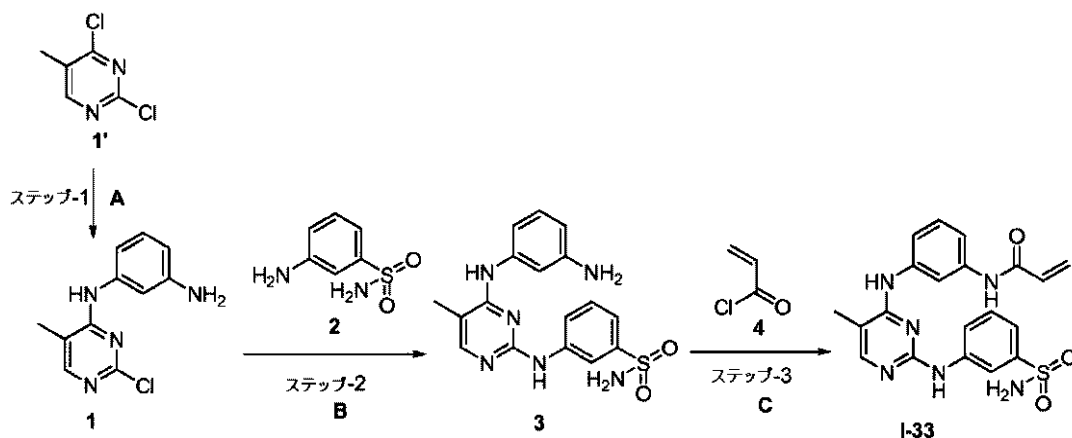
【0 6 4 5】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

40

【0 6 4 6】

【化 1 2 5】



10

【0 6 4 7】

A) DIPEA、*n*-BuOH、120℃、30分間、MW；B) 1.5N HCl、エタノール、100℃、12時間；C) NMP、0℃から室温、1時間。

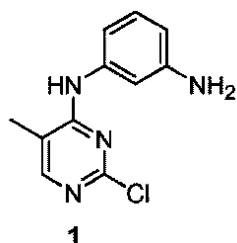
【0 6 4 8】

ステップー 1

【0 6 4 9】

【化 1 2 6】

20



【0 6 5 0】

n-ブタノール (8 mL) 中の 1 (0.5 g、3.06 mmol)、1 (0.49 g、4.59 mmol) および DIPEA (0.59 g、4.59 mmol) の溶液にマイクロ波照射した (120℃、30分間)。それを冷却し、水 (5 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル層をブライン溶液 (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120、クロロホルム/酢酸エチル、9/1)、1 (0.25 g、34.77%) を明茶色の固体として得た。

30

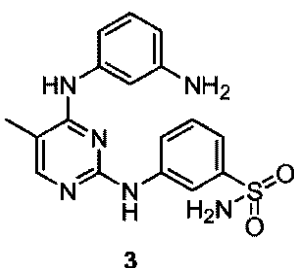
【0 6 5 1】

ステップー 2

【0 6 5 2】

【化 1 2 7】

40



【0 6 5 3】

エタノール (2 mL) 中の 3 (0.1 g、0.48 mmol) の攪拌溶液に 4 (0.070 g、0.42 mmol) および触媒量の 1.5N HCl (3滴) を加え、次いで 1

50

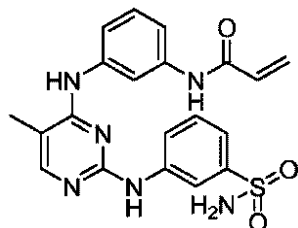
00℃に12時間加熱した。次いで反応混合物を冷却し、固体を分離し、それを濾過し、エーテル5（粗製物として0.1g）で洗浄し、それを次のステップにそのまま用いた。

【0654】

ステップー3

【0655】

【化128】



I-33

10

【0656】

NMP（2mL）中の5（0.1g、0.27mmol）の攪拌溶液に0℃で塩化アクリロイル（0.037g、0.425mmol）を加え、次いでこれを室温で1時間攪拌し、次いで反応混合物を水（4mL）でクエンチし、NaHCO₃で塩基性化し、次いでこれを酢酸エチル（5mL）で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液（1mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過後濃縮し、次いで粗製物を分取HPLCを使用して精製して、I-33（0.07g、6%）をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR（MeOD）δ ppm：2.17（s, 3H），5.78（dd, J = 2.36 & 9.52 Hz, 1H），6.34–6.48（m, 2H），7.26–7.43（m, 5H），7.87（s, 1H），7.96–8.03（m, 3H）；LCMS：m/e 425（M+1）。

20

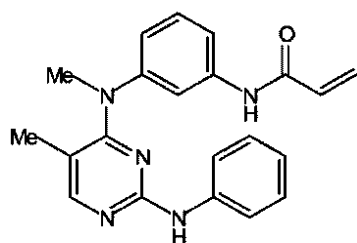
【0657】

（実施例13）

N-（3-（メチル（5-メチル-2-（フェニルアミノ）ピリミジン-4-イル）アミノ）フェニル）アクリルアミドI-34の調製

【0658】

【化129】



I-34

30

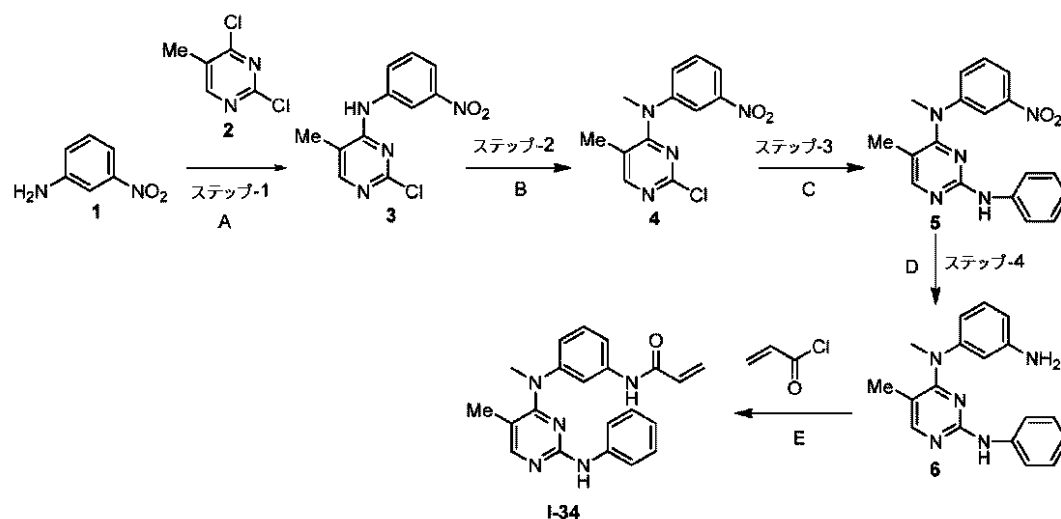
40

【0659】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0660】

【化 1 3 0】



【0 6 6 1】

A) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、BINAP、 Cs_2CO_3 、トルエン、 100°C 、16時間；
 B) NaH 、 CH_3I 、THF、 0°C —30分間、室温—16時間；
 C) アニリン、濃HCl、エタノール、 90°C 、60分間；
 D) H_2 、Pd/C、エタノール、16時間；
 E) 塩化アクリロイル、NMP、 0°C 、1時間。

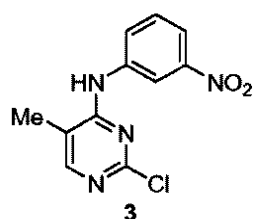
20

【0 6 6 2】

ステップー1

【0 6 6 3】

【化 1 3 1】



【0 6 6 4】

トルエン (30.0 mL) 中の 2 (1.0 g、6.0 mmol) の攪拌溶液に 1 (0.84 g、6.0 mmol)、BINAP (0.186 g、0.3 mmol)、 Cs_2CO_3 (4.87 g、15.0 mmol) を加えた。 N_2 で15分間バージすることにより反応混合物を脱気した。 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.134 g、0.6 mmol) を次いで反応混合物に加え、反応混合物を 100°C で16時間 N_2 雰囲気下で加熱した。次いでそれを冷却し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、セライト (登録商標) に通して濾過した。濾液を水 ($2 \times 25\text{ mL}$)、ブライン (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO_2 、60~120メッシュ、酢酸エチル/ヘキサン：10/90)、固体を得、それをエーテルで洗浄して 3 (0.6 g、37%) を明黄色の固体として得た。

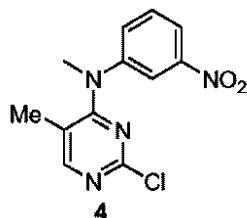
40

【0 6 6 5】

ステップー2

【0 6 6 6】

【化 1 3 2】



【0 6 6 7】

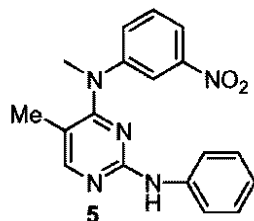
乾燥 THF (10.0 mL) 中の NaH (0.1 g、2.5 mmol、パラフィン油中 60% 分散液) の攪拌混合物に 0℃ で 3 (0.5 g、1.89 mmol) を加え、反応混合物をこの温度で 30 分間攪拌した。CH₃I (0.305 g、2.15 mmol) をそれに加え、反応物を室温にし、この温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して残渣を得た。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、CHCl₃/MeOH: 99/1)、4 (0.12 g、22.7%) を明黄色の固体として得た。

【0 6 6 8】

ステップー 3

【0 6 6 9】

【化 1 3 3】



【0 6 7 0】

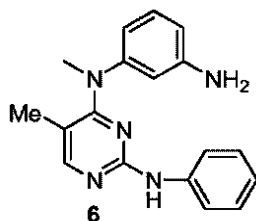
EtOH (2 mL) 中の 4 (120 mg、0.431 mmol) の溶液に濃 HCl (0.044 g、1.2 mmol) およびアニリン (0.16 g、1.72 mmol) を加え、反応混合物を密封圧力管中 90℃ で 1 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下濃縮して除去し、得られた残渣を 10% NaHCO₃ (10.0 mL) で希釈した。それを EtOAc (3×15 mL) で抽出し、合わせた EtOAc 抽出物を水 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、CHCl₃/MeOH: 99/1)、5 (0.11 g、76%) を明黄色の固体として得た。

【0 6 7 1】

ステップー 4

【0 6 7 2】

【化 1 3 4】



【0 6 7 3】

エタノール (50 mL) 中の 5 (0.110 g、0.328 mmol) の溶液に 10%

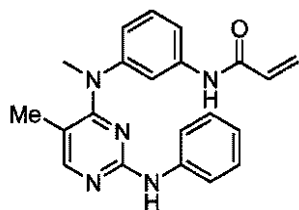
パラジウム／木炭（0.022 g）を加え、反応混合物を H_2 雰囲気（1.5 Kg）下で室温で16時間攪拌した。それをセライト（登録商標）に通して濾過し、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して（ SiO_2 、60～120、メタノール／クロロホルム：1／99）、6（0.07 g、69.9%）を無色の粘稠な液体として得た。

【0674】

ステップー5

【0675】

【化135】



I-34

【0676】

0℃でNMP（1.5 mL）中の6（0.070 g、0.23 mmol）の攪拌溶液に塩化アクリロイル（0.083 g、0.916 mmol）を加え、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。それを10%重炭酸ナトリウム溶液（15 mL）でクエンチし、析出した固体を濾過し、冷水（5 mL）、ヘキサン（5 mL）で洗浄した。固体を2時間減圧下で乾燥して、I-34（0.033 g、40%）を淡黄色の固体として得た。 ^1H NMR（DMSO- d_6 ） δ ppm： δ 1.47（s, 3H），3.45（s, 3H），5.74（dd, $J=Hz$, 1H），6.22（dd, $J=2.0$ & 16.98 Hz, 1H），6.38（dd, $J=10$ & 16.94 Hz, 1H），6.85–6.91（m, 2H），7.21–7.25（m, 2H），7.32（t, $J=8.02$ Hz, 1H），7.43–7.47（m, 2H），7.77–7.79（m, 2H），7.90（s, 1H），9.22（s, 1H），10.18（s, 1H）；LCMS： m/e 360.8（ $M+1$ ）。

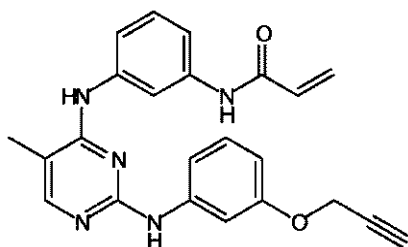
【0677】

（実施例14）

N-（3-（5-メチル-2-（3-（プロパー-2-イニルオキシ）フェニルアミノ）ピリミジン-4-イルアミノ）フェニル）アクリルアミド I-35 の調製

【0678】

【化136】



I-35

【0679】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0680】

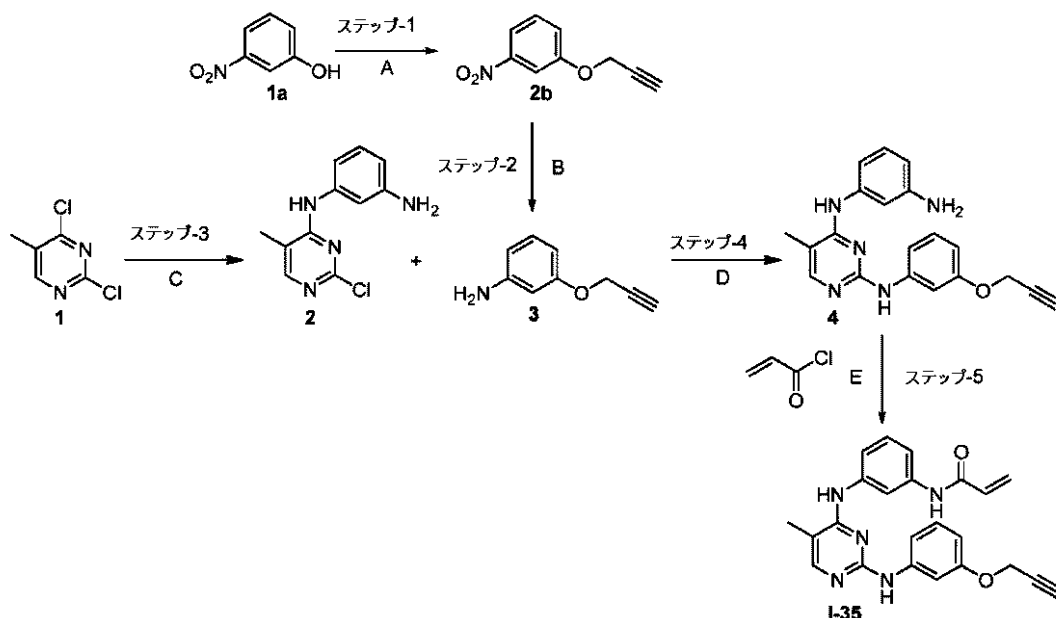
10

20

30

40

【化 1 3 7】



10

【0 6 8 1】

A) K_2CO_3 、 CH_3CN 、 $65^\circ C$ 、8時間；B) Fe粉末、 NH_4Cl 、MeOH、 H_2O 、 $80^\circ C$ 、4時間；C) 1, 3-フェニレンジアミン、DIPEA、 $n-BuOH$ 、 $120^\circ C$ 、30分間、MW；D) 濃HCl、無水エタノール、 $110^\circ C$ 、2時間；E) NMP、 $0^\circ C$ 、1時間。

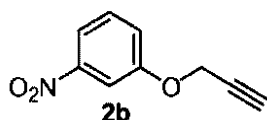
20

【0 6 8 2】

ステップー 1

【0 6 8 3】

【化 1 3 8】



30

【0 6 8 4】

CH_3CN (15 mL) 中の 1a (4 g、0.0287 mol) および K_2CO_3 (5.6 g、0.0574 mol) の攪拌溶液に臭化プロパルギル (4.1 g、0.0345 mol) を加え、得られた混合物を 8 時間還流させた。次いで反応混合物を冷却し、水でクエンチし、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過後減圧下濃縮して、2b を帯茶色の固体として得、それをさらに精製することなく使用した。

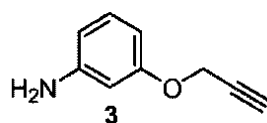
【0 6 8 5】

ステップー 2

40

【0 6 8 6】

【化 1 3 9】



【0 6 8 7】

メタノール (30 mL) および水 (30 mL) の混合物中の 2b の攪拌溶液に NH_4Cl (10.3 g、0.194 mol) および鉄粉末 (6.8 g、0.121 mol) をそれぞれ加えた。得られた混合物を $80^\circ C$ で 4 時間還流させた。反応混合物を冷却し、メタ

50

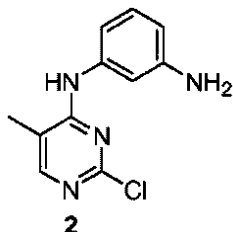
ノールで希釈し、セライト（登録商標）のパッドに通して濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をEtOAcに溶解させた。それを水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（SiO₂、60～120、重力カラムクロマトグラフィー、予期した生成物をCHCl₃/MeOH：96／4で溶出した）、3（3.2 g、91％）を帯茶色の固体として得た。

【0688】

ステップー 3

【0689】

【化140】



【0690】

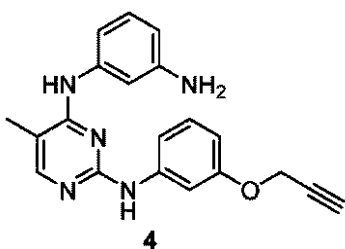
n-BuOH（3 mL）中の2，4-ジクロロ-5-メチルピリミジン1（0.3 g、0.0018 mol）、1，3-フェニレンジアミン（0.24 g、0.0022 mol）、DIPEA（0.35 g、0.0027 mol）の溶液にマイクロ波照射した（120℃、30分間）。反応混合物を冷却し、水（15 mL）でクエンチし、EtOAc（3×15 mL）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を水（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（SiO₂、60～120）、2（0.15 g、35％）を帯茶色の固体として得た。

【0691】

ステップー 4

【0692】

【化141】



【0693】

2（0.15 g、0.0006 mol）および3（0.37 g、0.0025 mol）圧力管に入れ、それに無水EtOH（3 mL）、次いで濃HCl（0.04 g、0.0012 mol）を加えた。管をきつく封止し、120℃で2時間加熱した。次いで反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下除去し、得られた残渣をEtOAc（10 mL）に溶解させた。それを水（4 mL）、NaHCO₃（4 mL）およびブライン（5 mL）で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥後、減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（SiO₂、60～120、重力カラムクロマトグラフィー、生成すると予期した化合物をCHCl₃/MeOH：94／6中で溶出した）、4（125 mg、56％）を明茶色の固体として得た。

【0694】

ステップー 5

【0695】

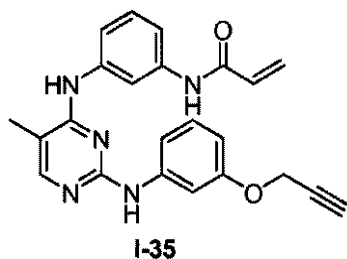
10

20

30

40

【化 1 4 2】



【0 6 9 6】

NMP (8 mL) 中の 4 (0.1 g、0.002 mol) の攪拌溶液に塩化アクリロイル (0.1 g、0.001 mol) を 0℃ で滴下した。反応物をこの温度で 10 分間維持し、次いで室温にし、この温度で 1.5 時間攪拌した。次いでそれを 10% 重炭酸ナトリウム溶液 (8 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、重力カラムクロマトグラフィー、生成すると予期した化合物を CHCl₃/MeOH: 90/10 中で溶出した)、I-35 (20 mg、18%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.11 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 5.74 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 15.84 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.27-7.45 (m, 5H), 7.91 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), LCMS: m/e 400 (M+1)。

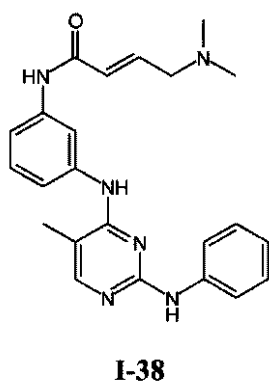
【0 6 9 7】

(実施例 15)

(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)ブタ-2-エンアミド I-38 の調製

【0 6 9 8】

【化 1 4 3】

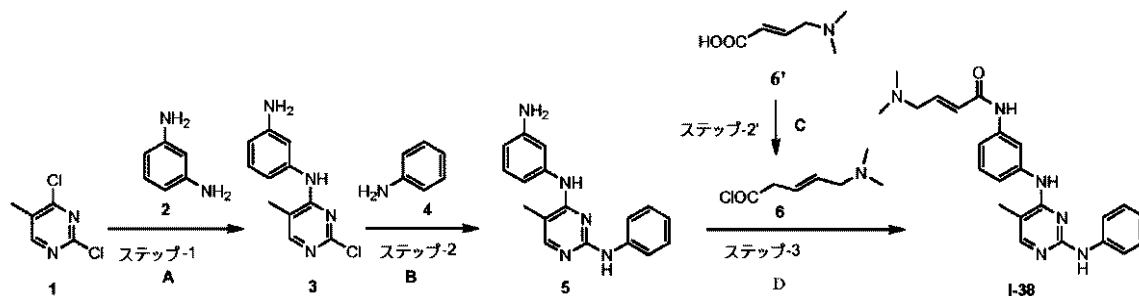


【0 6 9 9】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0 7 0 0】

【化 1 4 4】



【0701】

10

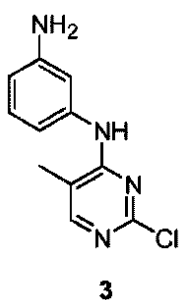
A) DIEA、*n*-BuOH、120℃、30分間、MW；B) NMP、200℃、10分間、MW；C) 塩化オキサリル、CH₃CN、0℃で30分間、25℃で2時間、45℃で5分間、D) NMP、0℃、1時間。

【0702】

ステップ 1

【0703】

【化 1 4 5】



3

20

【0704】

n-BuOH (20.0 mL) 中の 1 (2.0 g、12 mmol)、2 (2.0 g、18 mmol)、DIPEA (2.33 g、18 mmol) の溶液に 120℃ で 30 分間マイクロ波照射した。次いで反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120 メッシュ、EtOAc/CHCl₃ : 15/85)、3 (1.3 g、45%) を暗茶色の固体として得た。

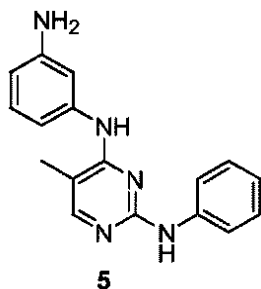
30

【0705】

ステップ 2

【0706】

【化 1 4 6】



5

40

【0707】

NMP (10 mL) 中の 3 (1.0 g、4.27 mmol)、4 (1.5 g、16.12 mmol) の溶液にマイクロ波照射した (200℃、10分間)。次いで反応混合物を冷却し、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO

50

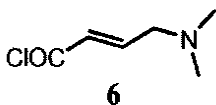
4で乾燥し、減圧下濃縮して残渣を得た。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して(SiO_2 、60~120、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$:98/2)、5(0.5g、40.3%)を明茶色の固体として得た。

【0708】

ステップー2'

【0709】

【化147】



10

【0710】

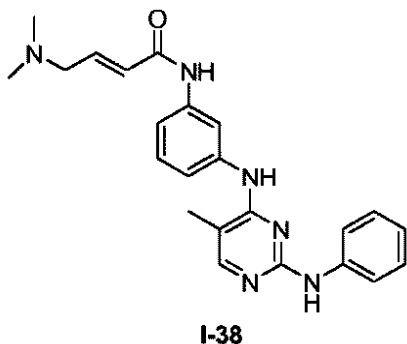
CH_3CN (1.0 mL) 中の6' (70 mg、0.42 mmol) の攪拌溶液に0℃で塩化オキサリル (80 mg、0.62 mmol) を加えた。反応混合物を0℃で30分間、次いで室温で2時間攪拌した。最後にそれを45℃で5分間加熱し、冷却し、反応混合物をさらに精製することなく次のステップで用いた。

【0711】

ステップー3

【0712】

【化148】



20

【0713】

NMP (1 mL) 中の5 (75 mg、0.12 mmol) の攪拌溶液に0℃で6を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、冷水 (5 mL) でクエンチし、 Et_3N で塩基性化し、 CH_2Cl_2 (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧下濃縮し、次いでクロロホルム中の5%メタノールを使用してシリカゲル (60~120) 上で精製して、粗製化合物 (20 mg) を茶色のゴム状固体として得、それを再びジクロロメタンに溶解させ、10%重炭酸塩溶液と共に30分間攪拌し、ジクロロメタン層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、I-38 (8 mg、17%) を茶色の固体として得た。 ^1H NMR

($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.15 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 3.21 (d, $J=5.76$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J=15.36$ Hz, 1H), 6.84-6.93 (m, 2H), 7.14 (t, $J=7.52$ Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.44 (dd, $J=2.04$ Hz &

5.08 Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.72$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.00 (s, 1H); LCMS: m/e 402.8 ($M+1$)。

【0714】

(実施例16)

N-(4-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-39 の調製

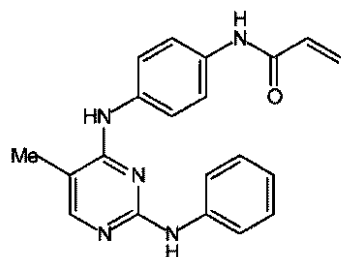
【0715】

30

40

50

【化 1 4 9】

**I-39**

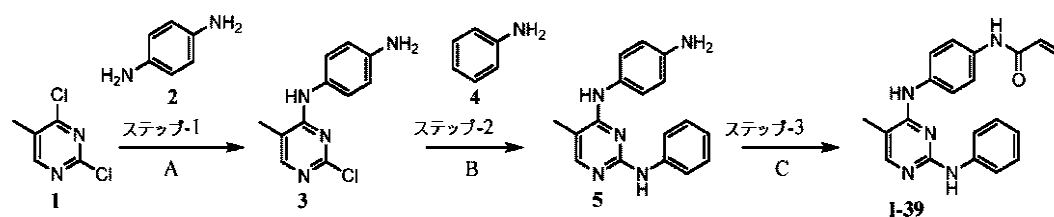
10

【0 7 1 6】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0 7 1 7】

【化 1 5 0】



20

【0 7 1 8】

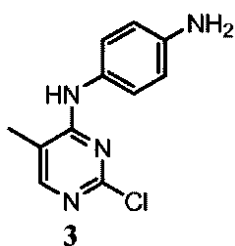
A) DIPEA、*n*-BuOH、110℃、45分間、MW；B) 濃HCl、*n*-BuOH、150℃、10分間、MW；C) 塩化アクリロイル、NMP、0℃-30分間、室温-2時間。

【0 7 1 9】

ステップ-1

【0 7 2 0】

【化 1 5 1】



30

【0 7 2 1】

n-BuOH (10 mL) 中の 1 (0.4 g、2.4 mmol)、2 (0.3 g、2.6 mmol)、DIPEA (0.46 g、3.6 mmol) の溶液にマイクロ波照射した (110℃、45分間)。反応混合物を冷却し、水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、CHCl₃/MeOH: 99/1)、3 (350 mg、62%) をオフホワイト色の固体として得た。

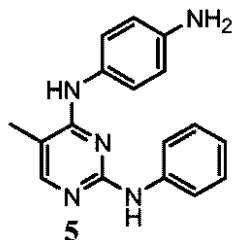
40

【0 7 2 2】

ステップ-2

【0 7 2 3】

【化 1 5 2】



【0 7 2 4】

n-BuOH (10 mL) 中の 3 (0.2 g、0.8 mmol)、4 (0.63 g、6.8 mmol) および濃 HCl (0.03 g、0.8 mmol) の溶液にマイクロ波照射した (150℃、10 分間)。次いで反応混合物を冷却し、水 (10 mL) で希釈し、10% 重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、CHCl₃/MeOH:97/3)、5 (110 mg、47%) を茶色のゴム状固体として得た。

10

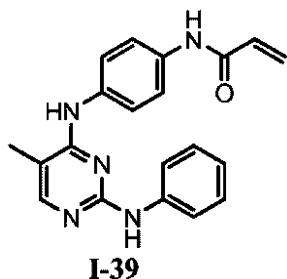
【0 7 2 5】

ステップー 3

【0 7 2 6】

20

【化 1 5 3】



【0 7 2 7】

30

NMP (2 mL) 中の 5 (0.06 g、0.2 mmol) の攪拌溶液に 0℃ で塩化アクリロイル (0.03 g、0.3 mmol) を加えた。それを同温で 20 分間、次いで室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、10% 重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、60~120)、最後に分取 HPLC で精製して、I-39 (10 mg、16%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (DM SO-d₆) δ ppm: 2.10 (s, 3H), 5.71–5.76 (m, 1H), 6.25 (dd, J 2.04 & 16.96 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10.08 & 16.92 Hz, 1H), 6.84 (t, J=7.30 Hz, 1H), 7.14–7.18 (m, 2H), 7.62–7.68 (m, 6H), 7.86 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), LCMS: m/e 346 (M+1)。

40

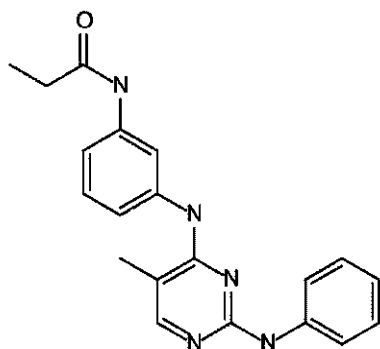
【0 7 2 8】

(実施例 17)

N-(3-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)プロピオンアミド I^R-7 の調製

【0 7 2 9】

【化 1 5 4】



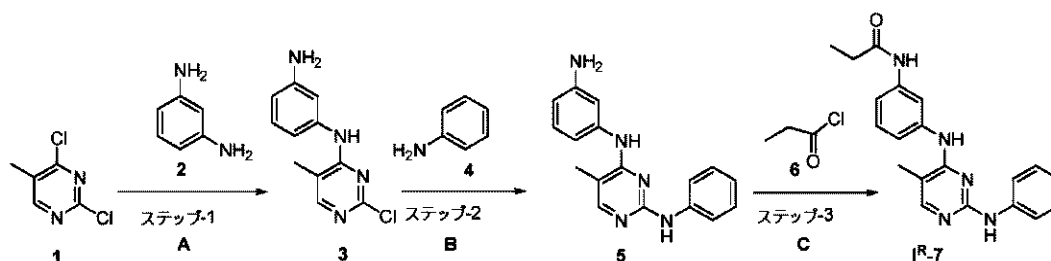
IR-7

【0 7 3 0】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0 7 3 1】

【化 1 5 5】



【0 7 3 2】

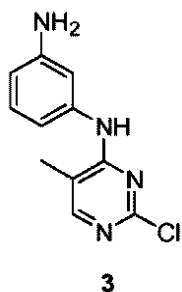
A) DIPEA、*n*-BuOH、120℃、30分間、MW；B) NMP、200℃、10分間、MW；C) 6、NMP、0℃、60分間。

【0 7 3 3】

ステップー 1

【0 7 3 4】

【化 1 5 6】



3

【0 7 3 5】

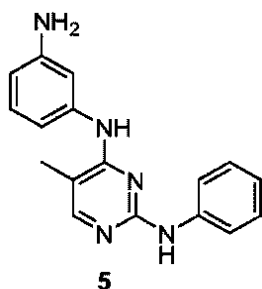
n-BuOH (20.0 mL) 中の 1 (2.0 g、12 mmol)、2 (2.0 g、18 mmol)、DIPEA (2.33 g、18 mmol) の溶液に 120℃ で 30 分間マイクロ波照射した。次いで反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120 メッシュ、EtOAc / CHCl₃ : 15 / 85)、3 (1.3 g、45%) を暗茶色の固体として得た。

【0 7 3 6】

ステップー 2

【0737】

【化157】



10

【0738】

NMP (10 mL) 中の 3 (1.0 g、4.27 mmol)、4 (1.5 g、16.12 mmol) の溶液にマイクロ波照射した (200 °C、10 分間)。次いで反応混合物を冷却し、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して残渣を得た。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、CHCl₃/MeOH: 98/2)、5 (0.5 g、40.3%) を明茶色の固体として得た。

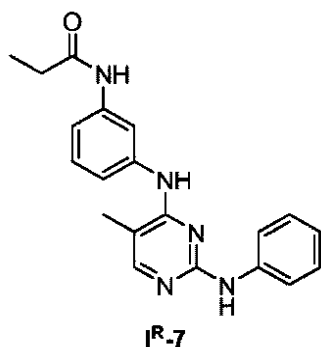
【0739】

ステップー 3

20

【0740】

【化158】



30

【0741】

0 °C で NMP (1.0 mL) 中の 5 (75 mg、0.25 mmol) の攪拌溶液に塩化プロパノイル (6) (72 mg、0.75 mmol) を加え、反応混合物を 0 °C で 60 分間攪拌した。次いで反応混合物を水 (5 mL) でクエンチし、Et₃N で塩基性化し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、230~400、メタノール/クロロホルム: 2/98)、I^R-7 (0.025 g、28.73%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.31 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.21–7.25 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.81 (s, 1H); LCMS: m/e 348.3 (M+1)。

40

【0742】

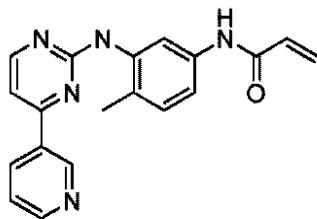
(実施例 18)

50

N-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-56 の調製

【0743】

【化159】



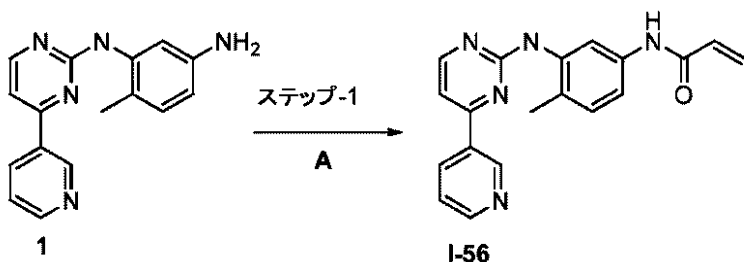
I-56

【0744】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0745】

【化160】



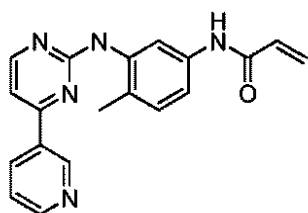
【0746】

A) 塩化アクリロイル、Et₃N、DMF、室温、12時間

ステップ-1

【0747】

【化161】



I-56

【0748】

0℃でDMF (1 mL) 中の1 (0.15 g、0.54 mmol) および Et₃N (0.11 g、1.08 mmol) の攪拌溶液に塩化アクリロイル (0.09 g、1.08 mmol) を N₂ 雰囲気下で滴下した。反応混合物を室温にし、さらに12時間攪拌した。次いでそれを氷冷水 (2 mL) でクエンチし、EtOAc (2×15 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブライン (2 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、粗製残渣を得た。残渣を分取 HPLC でさらに精製して、I-56 (0.060 g、33%) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.19 (s, 3H), 5.72 (dd, J=2 & 10.08 Hz, 1H), 6.22 (dd, J=2 & 16.92 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10 & 17 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=1.92 & 8.16 Hz, 1H), 7.42 (d, J

10

20

30

40

50

= 5.12 Hz, 1H), 7.50–7.53 (m, 1H), 7.95 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 6.16 & 8.16 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 1.56 &

4.76 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H); LCMS: m/e 332.4 (M+1).

【0749】

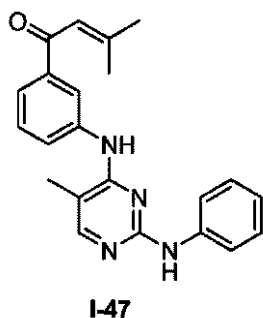
(実施例19)

エノン含有弾頭を有する化合物、例えば、3-メチル-1-(3-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)フェニル)ブタ-2-エン-1-オン I-47を調製する一般的方法

10

【0750】

【化162】



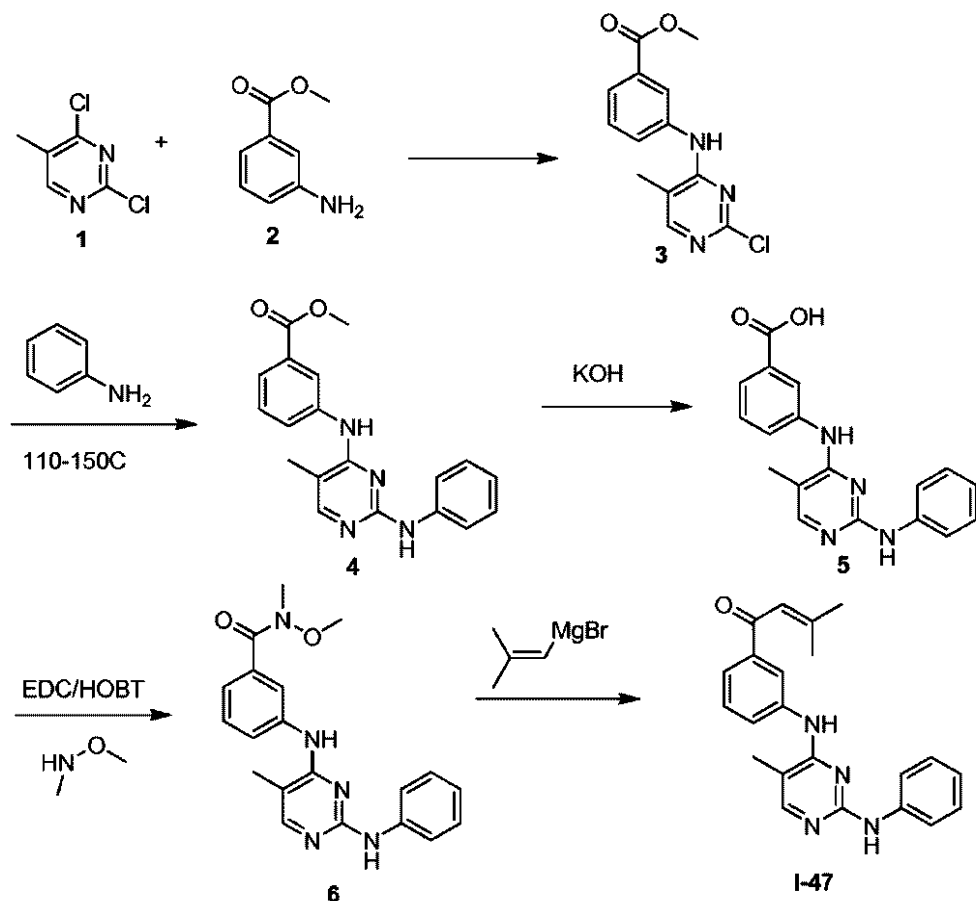
20

【0751】

標題化合物を以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って調製する。I-47はエノン含有弾頭を有する典型的な化合物であり、エノン含有弾頭を有するその他の化合物は以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび対応する中間体に従って実質的に同様に合成できることも当業者に理解される。

【0752】

【化 1 6 3】



【0 7 5 3】

化合物 1 と 2 をトリエチルアミンの存在下でカップリングさせて化合物 3 を得る。化合物 3 をアニリン (aniline) で高温において処理して化合物 4 を得る。化合物 4 を水酸化カリウムで鹼化して酸化合物 5 を得、EDC を使用してそれを N-メチルヒドロキシルアミンとカップリングさせて化合物 6 を得る。化合物 6 を低温で処理して典型的な化合物 I-47 を得る。

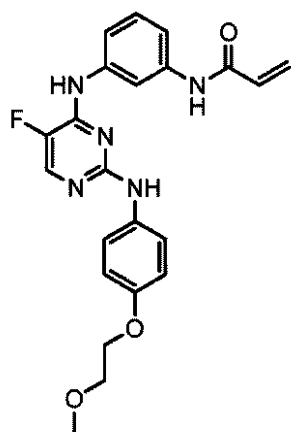
【0 7 5 4】

(実施例 20)

N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-182 の調製

【0 7 5 5】

【化 1 6 4】



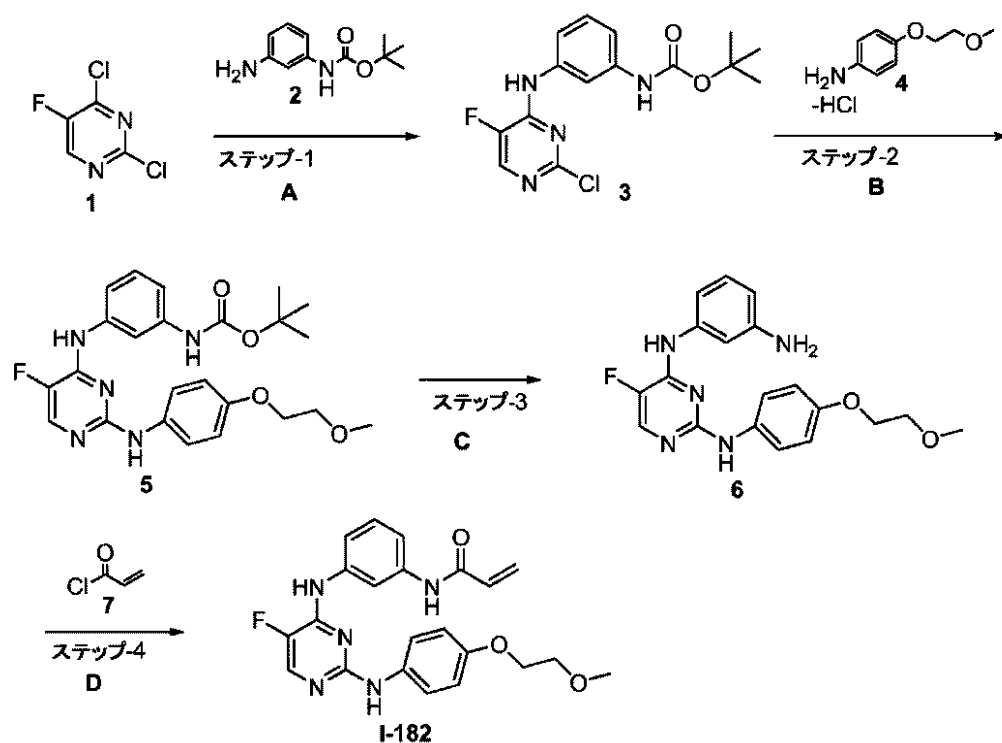
I-182

【0756】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0757】

【化165】



【0758】

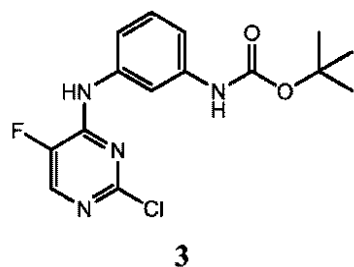
A) 2、DIPEA、THF、還流；B) 4、*t*-アミルアルコール、HOAc、還流；
C) TFA、DCM；D) 7、DIPEA、THF、 -10°C 。

【0759】

ステップー1

【0760】

【化166】



【0761】

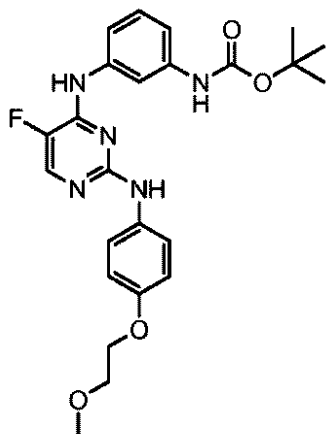
1 (800 mg、4.8 mmol)、2 (996 mg、4.8 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (948 μL 、5.75 mmol) を THF (20 mL) に溶解させた。反応混合物を終夜加熱還流させた。冷却後、水／ブライン (10 mL) の間に分配し、かき回し、層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を回転蒸発で除去した。EtOAc およびヘプタンで滴定し、濾過後、白色の固体、1 g を得た。LC/MS ($R_T = 2.03 / (M+1)$) 339.1。

【0762】

ステップー2

【0763】

【化 1 6 7】

**5**

【0 7 6 4】

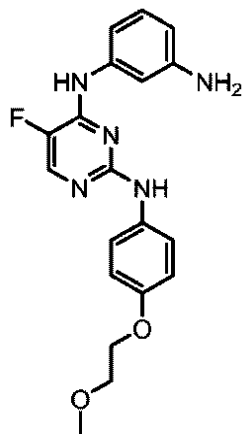
3 (800 mg、2.37 mmol) および 4 (576 mg、2.84 mmol) を tert-アミルアルコール (14 mL) および酢酸 (5 滴) に懸濁させた。4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を回転蒸発で除去した。暗色の油を水/ブラインおよび THF (各 10 mL) の間に分配し、かき回し、層を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を回転蒸発で除去して、紫色の固体、0.55 g を得た。LC/MS (RT = 2.997 / (M+1)) 470.2。追加の 150 mg の生成物から (BOC) 保護基を除いたものが水層から結晶化した。

【0 7 6 5】

ステップー 3

【0 7 6 6】

【化 1 6 8】

**6**

【0 7 6 7】

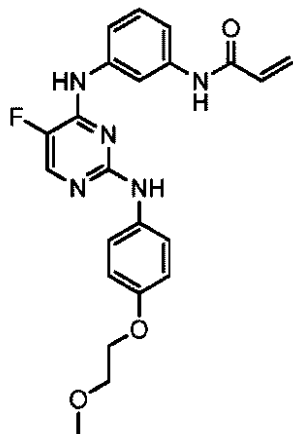
DCM (20 mL) 中の 6 (550 mg、1.17 mmol) の溶液に TFA (2 mL) を加えた。30 分間室温で 4 時間攪拌し、溶媒を回転蒸発で除去し、油を冷 (0 °C) 飽和重炭酸ナトリウム (10 mL) および EtOAc (10 mL) に分配し、かき回し、層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を回転蒸発で除去して、暗色の油を得た。20% ~ 100% ヘプタン/EtOAc 勾配を使用し、コンビフラッシュシステムを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより 309 mg の明ピンク色の固体を得た。LC/MS (RT = 2.78 / (M+1)) 370.2。

【0 7 6 8】

ステップー 4

【0 7 6 9】

【化 1 6 9】

**I-182**

【0 7 7 0】

THF (10 mL) 中の 6 (309 mg、0.84 mmol) の溶液を水／氷-MeOH 浴 (-10℃) 中で冷却した。これに 7 (71 μL、0.88 mmol) を加え、10 分間攪拌し、次いでヒューニッヒ塩基 (145 μL、0.88 mmol) を加え、10 分間攪拌した。水／ブライン (10 mL) の間に分配し、かき回し、層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を回転蒸発で除去し、ジエチルエーテルと共に摩砕して、濾過後に 285 mg (80%) のオフホワイト色の固体を得た。LC/MS (RT = 2.79 / (M+H)) 424.2。

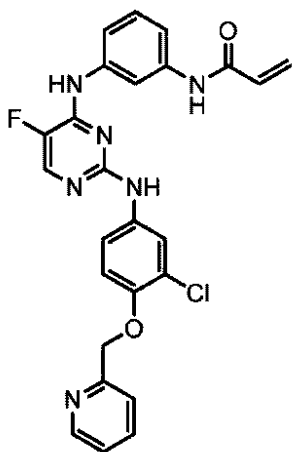
【0 7 7 1】

(実施例 21)

N-(3-(2-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-86 の調製

【0 7 7 2】

【化 1 7 0】

**I-86**

【0 7 7 3】

ステップ 2 の 4 の代わりに 3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.87 / (M+H)) 491.1。

【0 7 7 4】

(実施例 22)

N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エ

10

20

30

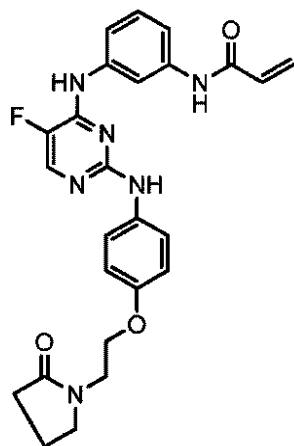
40

50

トキシ) フェニルアミノ) ピリミジン-4-イルアミノ) フェニル) アクリルアミド I-92 の調製

【0775】

【化171】



I-92

10

【0776】

ステップ2の4の代わりに1-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)ピロリジン-2-オンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT=2.718/(M+H)) 477.1。

20

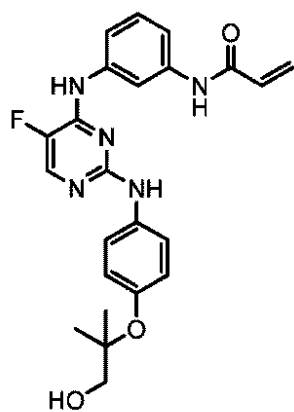
【0777】

(実施例23)

N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イルオキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-93 の調製

【0778】

【化172】



I-93

30

40

【0779】

ステップ2の4の代わりに2-(4-アミノフェノキシ)-2-メチルプロパン-1-オールを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT=2.724/(M+H)) 438.1。

【0780】

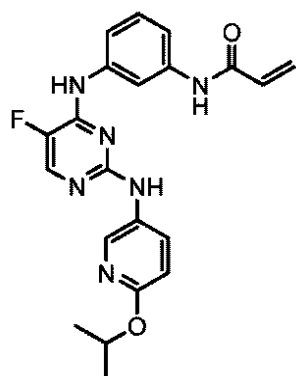
(実施例24)

N-(3-(5-フルオロ-2-(6-イソプロポキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-172 の調製

50

【0781】

【化173】

**I-172**

10

【0782】

ステップ2の4の代わりに6-イソプロポキシピリジン-3-アミンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.878 / (M+H)) 409.2。

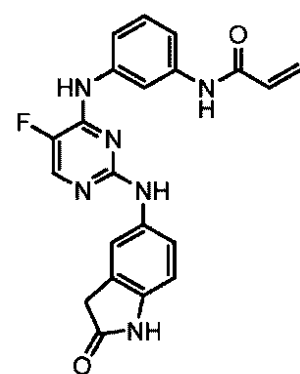
【0783】

(実施例25)

N-(3-(5-フルオロ-2-(2-オキシインドリン-5-イルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-181 の調製

【0784】

【化174】

**I-181**

30

【0785】

ステップ2の4の代わりに5-アミノインドリン-2-オンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.617 / (M+H)) 405.1。

【0786】

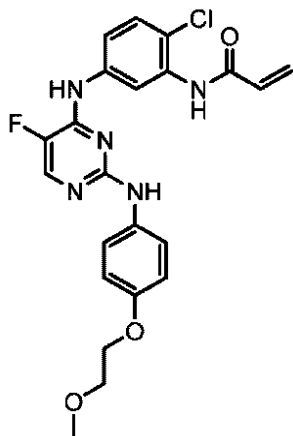
(実施例26)

N-(2-クロロ-5-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-108 の調製

【0787】

40

【化 1 7 5】

**I-108**

10

【0 7 8 8】

ステップ1の2の代わりにtert-ブチル5-アミノ-2-クロロフェニルカルバメートを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT=2.852/(M+H)) 458.1。

【0 7 8 9】

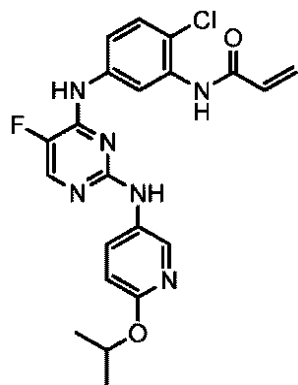
20

(実施例27)

N-(2-クロロ-5-(5-フルオロ-2-(6-イソプロポキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-107の調製

【0 7 9 0】

【化 1 7 6】

**I-107**

30

【0 7 9 1】

ステップ1の2の代わりにtert-ブチル5-アミノ-2-フルオロフェニルカルバメートおよびステップ2の4の代わりに6-イソプロポキシピリジン-3-アミンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT=2.938/(M+H)) 443.1。

40

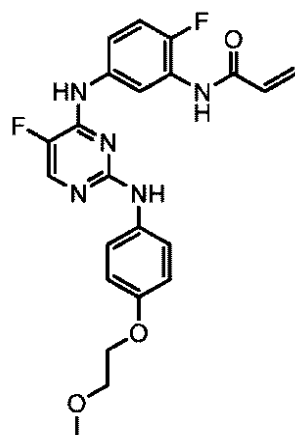
【0 7 9 2】

(実施例28)

N-(2-フルオロ-5-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-87の調製

【0 7 9 3】

【化 1 7 7】

**I-87**

【0 7 9 4】

ステップ1の2の代わりにtert-ブチル5-アミノ-2-フルオロフェニルカルバメートを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT=2.797/(M+H)) 442.0。

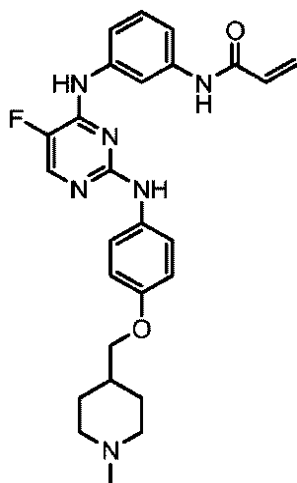
【0 7 9 5】

(実施例29)

N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-90 の調製

【0 7 9 6】

【化 1 7 8】

**I-90**

【0 7 9 7】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0 7 9 8】

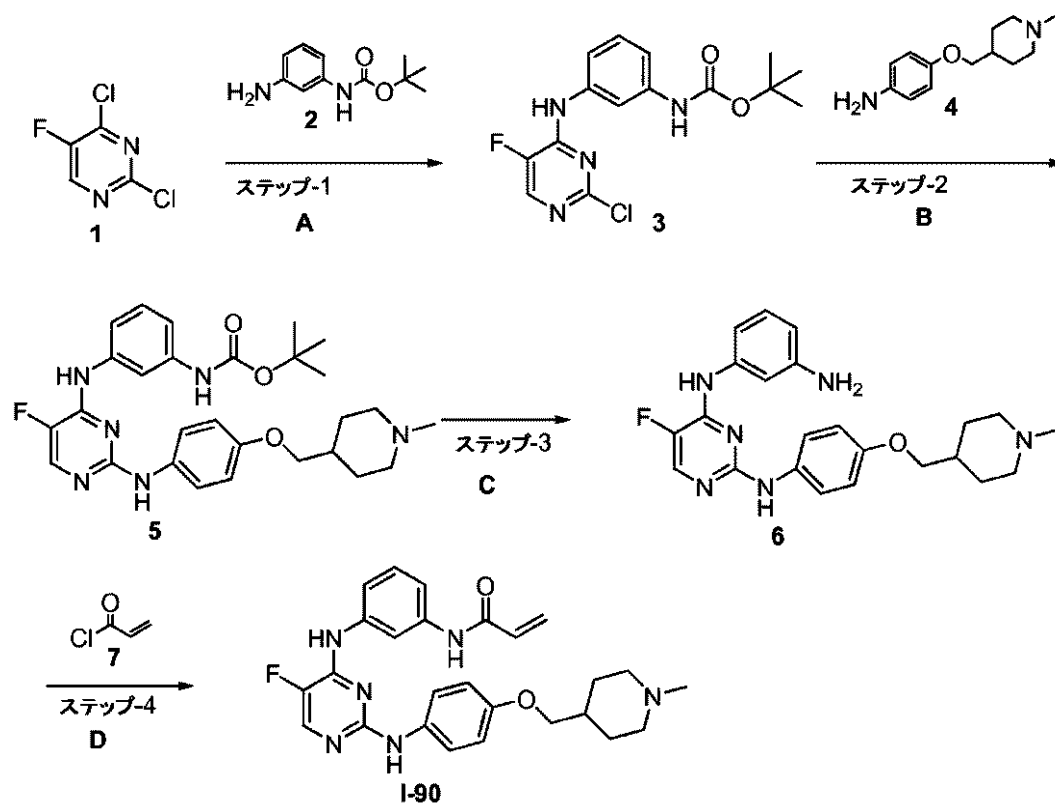
10

20

30

40

【化 1 7 9】



【0 7 9 9】

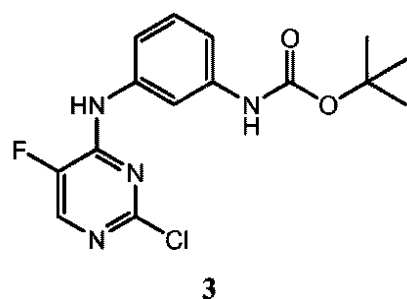
A) 2、DIPEA、THF、還流；B) 4、Pd(OAc)₂、X-Phos、CsCO₃、ジオキサン、還流、12時間；C) TFA、DCM；D) 7、DIPEA、THF、-10℃。

【0 8 0 0】

ステップー 1

【0 8 0 1】

【化 1 8 0】



【0 8 0 2】

1 (800 mg、4.8 mmol)、2 (996 mg、4.8 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (948 μL、5.75 mmol) を THF (20 mL) に溶解させた。反応混合物を終夜加熱還流させた。冷却後、水／ブライン (10 mL) で分配し、かき回し、層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を回転蒸発で除去した。EtOAc およびヘプタンで滴定し、濾過後、白色の固体、1 g を得た。LC/MS (RT = 2.03 / (M+1)) 339.1。

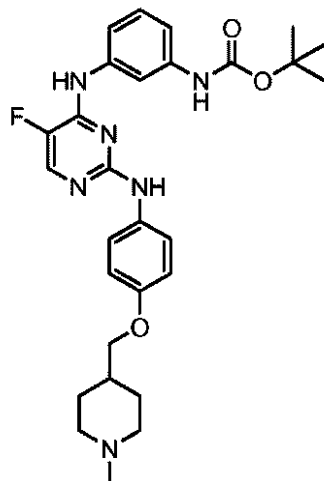
【0 8 0 3】

ステップー 2

【0 8 0 4】

40

【化 1 8 1】



5

10

【0 8 0 5】

3 (205 mg、0.61 mmol) および 4 (150 mg、0.73 mmol) をジ
 オキサン (4 mL) に溶解させた。溶液を 1 分間脱気した。酢酸パラジウム (20 mg、
 5 mol%)、X-Phos リガンド (35 mg、10 mol%) および CsCO₃ (3
 25 mg、1.2 mmol) をこの順番で加えた。懸濁液を 1 分間アルゴン雰囲気下で脱
 気し、混合物を 12 時間加熱還流させた。冷却後、溶媒を回転蒸発で除去した。暗色の油
 を水/ブラインおよび EtOAc (各 5 mL) の間に分配し、かき回し、沈殿を濾別し、
 濾液の層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を回転蒸発で除去して、
 暗色の油を得た。ヘプタン/EtOAc の 0~30% 勾配を使用するフラッシュクロマト
 グラフィーにより、明黄色の油を得た。LC/MS (RT = 3.043 / (M+1)) 5
 23.2。

20

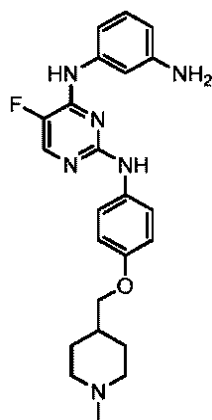
【0 8 0 6】

ステップー 3

【0 8 0 7】

30

【化 1 8 2】



6

40

【0 8 0 8】

DCM (10 mL) 中の 5 (144 mg、0.27 mmol) の溶液に TFA (1 mL)
) を加えた。30 分間室温で 12 時間攪拌し、溶媒を回転蒸発で除去し、油を冷 (0 °C)
 飽和重炭酸ナトリウム (5 mL) および EtOAc (5 mL) に分配し、かき回し、層を
 分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を回転蒸発で除去して、明黄色の泡状
 物を得た。LC/MS (RT = 2.723 / (M+1)) 423.1。

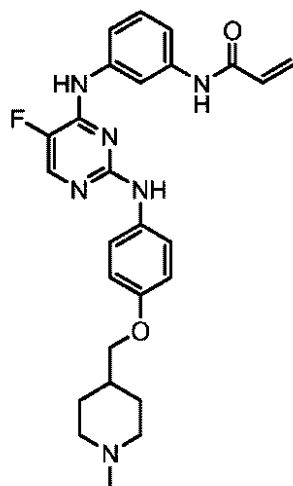
50

【0809】

ステップー4

【0810】

【化183】

**I-90**

10

【0811】

THF (3 mL) 中の 6 (105 mg、0.25 mmol) の溶液を水／氷-MeOH 浴 (-10℃) 中で冷却した。これに 7 (21 μL、0.26 mmol) を加え、10 分間攪拌し、次いでヒューニッヒ塩基 (51 μL、0.26 mmol) を加え、10 分間攪拌した。水／ブライン (5 mL) に分配し、かき回し、層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を回転蒸発で除去して、明黄色の泡状物を得た。LC/MS (RT = 2.726 / (M+H)) 477.1。

20

【0812】

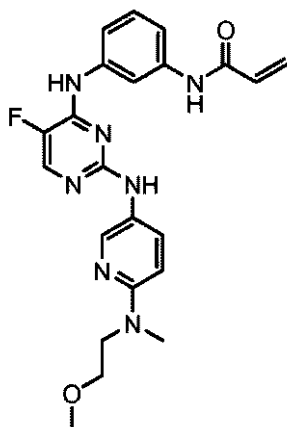
(実施例 30)

N-(3-(5-フルオロ-2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I

30

【0813】

【化184】

**I-77**

40

【0814】

ステップ 2 の 4 の代わりに N²-(2-メトキシエチル)-N²-メチルピリジン-2,5-ジアミンを使用して実施例 29 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.739 / (M+H)) 438.1。

50

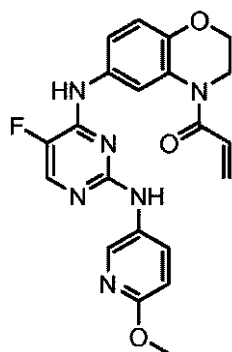
【0815】

(実施例31)

1-(6-(5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン I-194 の調製

【0816】

【化185】



I-194

10

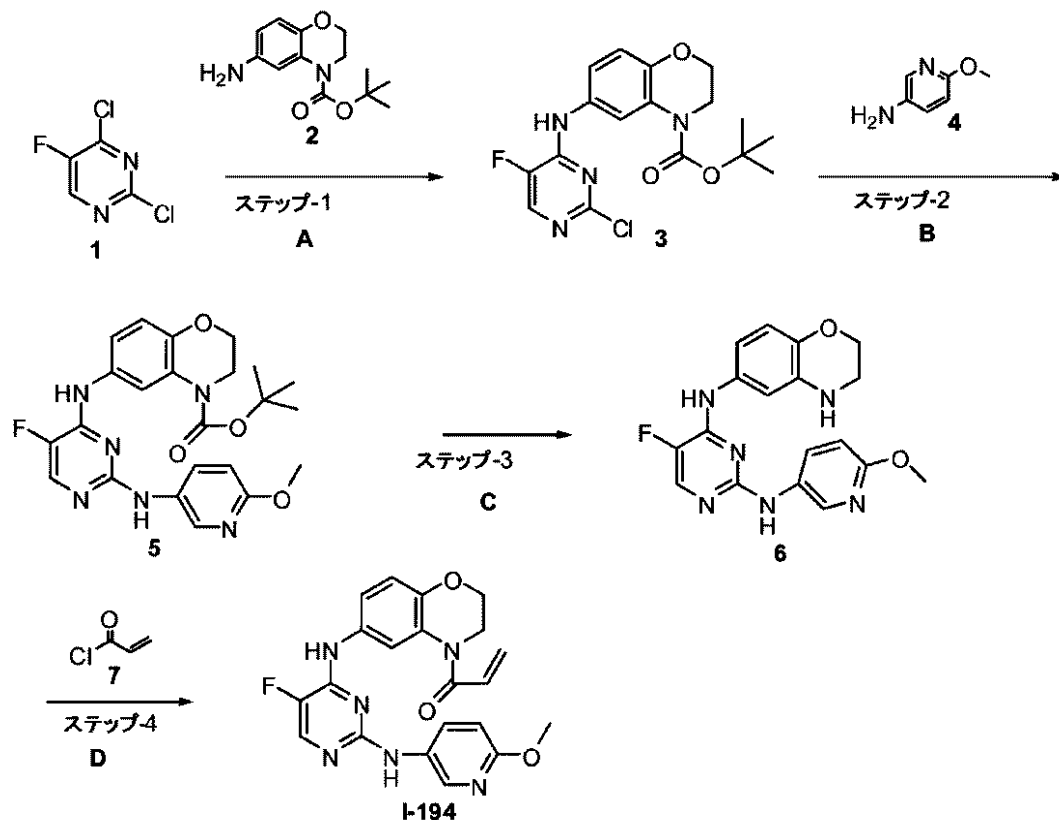
【0817】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

20

【0818】

【化186】



30

40

【0819】

A) 2、DIPEA、THF、還流；B) 4、HOAc、tert-アミルアルコール、還流、12時間；C) TFA、DCM；D) 7、DIPEA、DCM、NMP、-10℃。

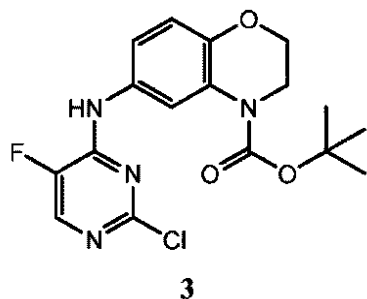
【0820】

50

ステップー 1

【0821】

【化187】



10

【0822】

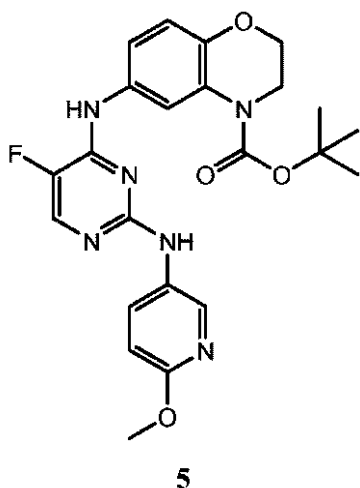
1 (186 mg、1.1 mmol)、2 (280 mg、1.1 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (220 μ L、1.3 mmol) を THF (6 mL) に溶解させた。反応混合物を終夜加熱還流させた。冷却後、水／ブライン (6 mL) に分配し、かき回し、層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を回転蒸発で除去して、黄褐色の固体を得た。LC/MS (RT = 3.008 / (M+1)) 381.1。

【0823】

ステップー 2

【0824】

【化188】



20

30

【0825】

3 (215 mg、0.56 mmol) および 4 (83 mg、0.66 mmol) を tert-アミルアルコール (6 mL) および酢酸 (3 滴) に懸濁させた。12 時間加熱還流させた。冷却後、溶媒を回転蒸発で除去した。暗色の油を水／ブラインおよび EtOAc (各 5 mL) の間に分配し、かき回し、層を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を回転蒸発で除去して、油を得た。30～70% 勾配のヘプタン／酢酸エチルをコンビフラッシュシステム上で使用するフラッシュクロマトグラフィーにより、黄褐色の固体を得た。LC/MS (RT = 2.011 / (M+1)) 469.2。

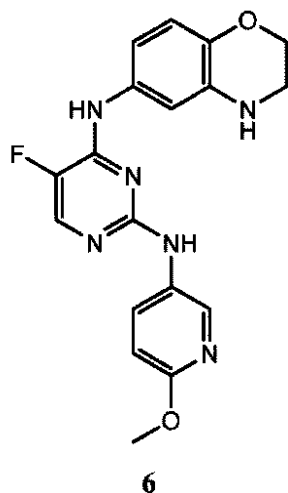
40

【0826】

ステップー 3

【0827】

【化 1 8 9】



【0 8 2 8】

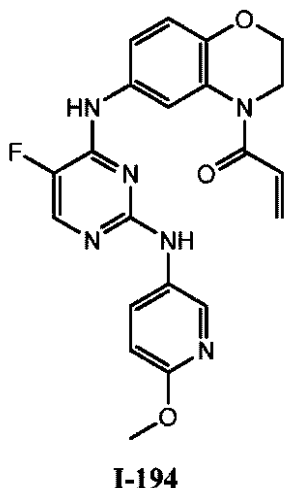
DCM (10 mL) 中の 5 (200 mg、0.43 mmol) の溶液に TFA (1 mL) を加えた。30 分間室温で 12 時間攪拌し、溶媒を回転蒸発で除去し、油を冷 (0 °C) 飽和重炭酸ナトリウム (5 mL) および EtOAc (5 mL) の間に分配し、かき回し、層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を回転蒸発で除去して、ピンク色の固体を得た。LC/MS (RT = 2.782 / (M+1)) 369.1。

【0 8 2 9】

ステップー 4

【0 8 3 0】

【化 1 9 0】



【0 8 3 1】

DCM (2 mL) および NMP (0.5 mL) 中の 6 (150 mg、0.41 mmol) の溶液を水/氷-MeOH 浴 (-10 °C) 中で冷却した。これに 7 (34 μL、0.43 mmol) を加え、10 分間攪拌し、次いでヒューニッヒ塩基 (70 μL、0.43 mmol) を加え、10 分間攪拌した。水/ブライン (5 mL) の間に分配し、かき回し、層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。20 ~ 80 % 勾配のヘプタン/酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーで直接精製することにより、ピンク色の固体を得た。LC/MS (RT = 2.8 / (M+H)) 423.1。

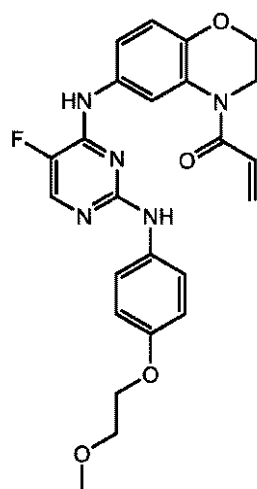
【0 8 3 2】

(実施例 3 2)

1 - (6 - (5 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン I - 1 4 1 の調製

【 0 8 3 3 】

【 化 1 9 1 】

**I-141**

10

【 0 8 3 4 】

ステップ2の4の代わりに4-(2-メトキシエトキシ)アニリンを使用して実施例3
1で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS

20

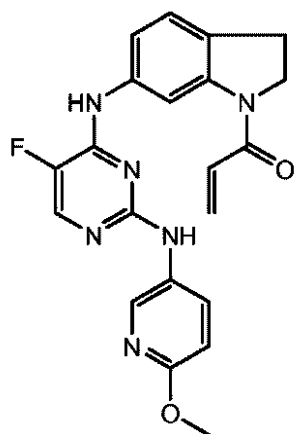
【 0 8 3 5 】

(実施例33)

1-(6-(5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)インドリン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン I-166 の
調製

【 0 8 3 6 】

【 化 1 9 2 】

**I-166**

30

40

【 0 8 3 7 】

ステップ1の2の代わりにtert-ブチル6-アミノインドリン-1-カルボキシレ
ートを使用して実施例31で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物
を調製した。LC/MS (RT=2.825/(M+H)) 407.1。

【 0 8 3 8 】

(実施例34)

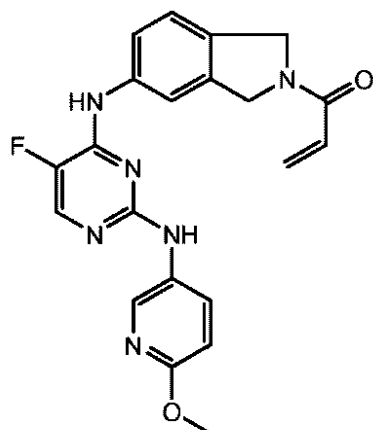
1-(5-(5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)イソインドリン-2-イル)プロパー-2-エン-1-オン I-16

50

5 の調製

【0839】

【化193】



I-165

【0840】

ステップ1の2の代わりにtert-ブチル5-アミノイソインドリン-1-カルボキシレートを使用して実施例31で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT=2.751/(M+H)) 407.1。

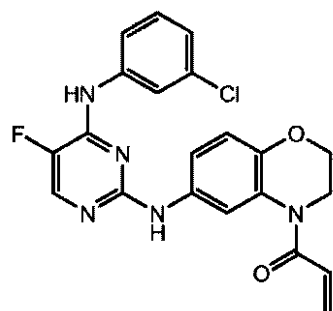
【0841】

(実施例35)

1-(6-(4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)プロパン-2-オン-1-オン I-149 の調製

【0842】

【化194】



I-149

【0843】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0844】

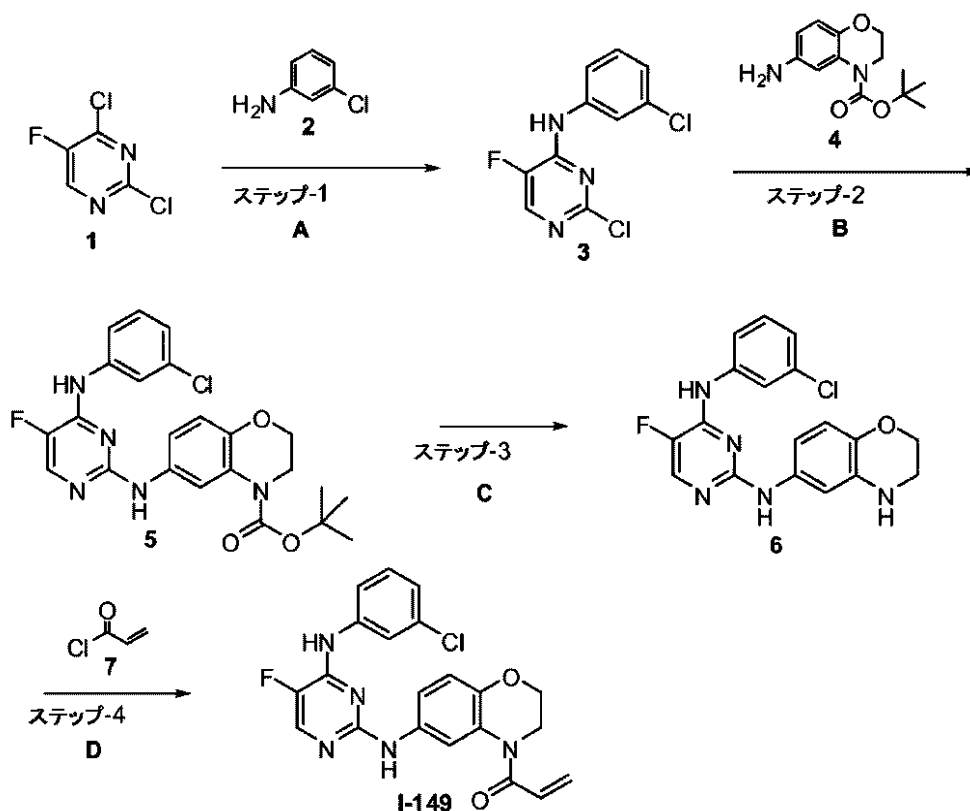
10

20

30

40

【化 1 9 5】



10

20

【0 8 4 5】

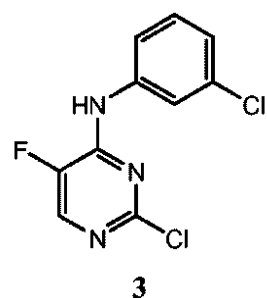
A) 2、DIPEA、THF、還流；B) 4、HOAc、tert-アミルアルコール、還流、12時間；C) TFA、DCM；D) 7、DIPEA、THF、 -10°C 。

【0 8 4 6】

ステップ-1

【0 8 4 7】

【化 1 9 6】



【0 8 4 8】

1 (484 mg、2.9 mmol)、2 (305 mg、2.9 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (526 μL 、3.5 mmol) を THF (10 mL) に溶解させた。反応混合物を終夜加熱還流させた。冷却後、水/ブライン (10 mL) の間に分配し、かき回し、層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を回転蒸発で除去した。0~30% 勾配のヘプタン/酢酸エチルをコンビフラッシュシステム上で使用するフラッシュクロマトグラフィーにより、白色の固体を得た。LC/MS (RT = 2.03 / (M+1)) 339.1。

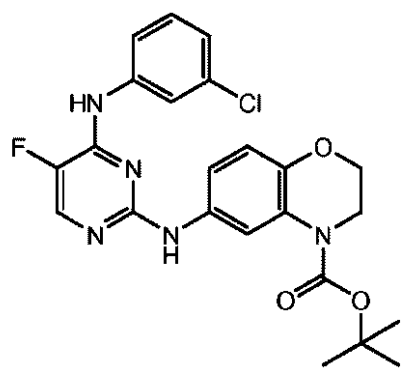
40

【0 8 4 9】

ステップ-2

【0 8 5 0】

【化 1 9 7】

**5**

10

【0 8 5 1】

3 (150 mg、0.58 mmol) および 4 (175 mg、0.7 mmol) を *tert*-アミルアルコール (8 mL) および酢酸 (3 滴) に懸濁させた。12 時間加熱還流させた。冷却後、溶媒を回転蒸発で除去した。暗色の油を水／ブラインおよび EtOAc (各 5 mL) の間に分配し、かき回し、層を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を回転蒸発で除去して、暗色の油を得た。0～25% 勾配のヘプタン／酢酸エチルをコンビフラッシュシステム上で使用するフラッシュクロマトグラフィーにより、白色の固体を得た。LC/MS (RT = 2.997 / (M+1)) 470.2。

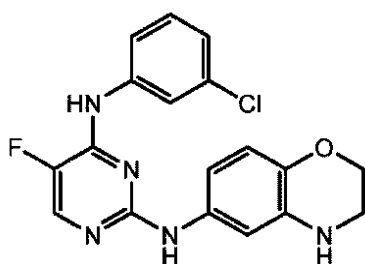
20

【0 8 5 2】

ステップー 3

【0 8 5 3】

【化 1 9 8】

**6**

30

【0 8 5 4】

DCM (10 mL) 中の 5 (180 mg、0.38 mmol) の溶液に TFA (1 mL) を加えた。30 分間室温で 4 時間攪拌し、溶媒を回転蒸発で除去し、油を冷 (0 °C) 飽和重炭酸ナトリウム (5 mL) および EtOAc (5 mL) の間に分配し、かき回し、層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を回転蒸発で除去して、明黄色の固体を得た。LC/MS (RT = 2.723 / (M+1)) 423.1。

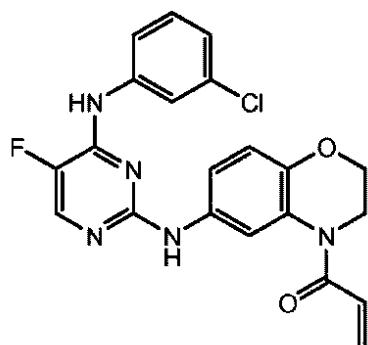
【0 8 5 5】

ステップー 4

【0 8 5 6】

40

【化 1 9 9】

**I-149**

10

【0 8 5 7】

THF (3 mL) 中の 6 (150 mg、0.4 mmol) の溶液を水／氷－MeOH 浴 (−10℃) 中で冷却した。これに 7 (34 μL、0.42 mmol) を加え、10 分間攪拌し、次いでヒューニツヒ塩基 (70 μL、0.42 mmol) を加え、10 分間攪拌した。水／ブライン (5 mL) の間に分配し、かき回し、層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を回転蒸発で除去して、明黄色の固体を得た。10～50% 勾配のヘプタン／酢酸エチルをコンビフラッシュシステム上で使用するフラッシュクロマトグラフィーにより、白色の固体を得た。LC/MS (RT = 2.945 / (M+H)) 426。

20

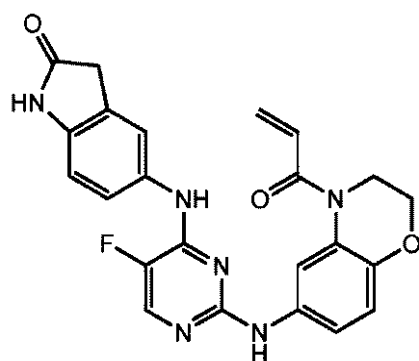
【0 8 5 8】

(実施例 3 6)

5-(2-(4-アクリロイル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)インドリン-2-オン I-130 の調製

【0 8 5 9】

【化 2 0 0】

**I-130**

30

【0 8 6 0】

ステップ 1 の 2 の代わりに 5-アミノインドリン-2-オンを使用して実施例 3 5 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.673 / (M+H)) 447.1。

40

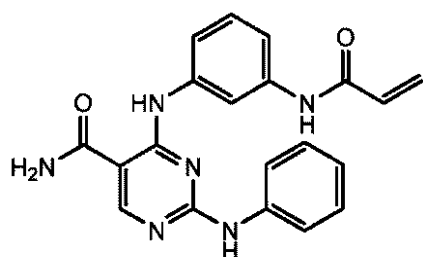
【0 8 6 1】

(実施例 3 7)

4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド I-230 の調製

【0 8 6 2】

【化 2 0 1】

**I-230**

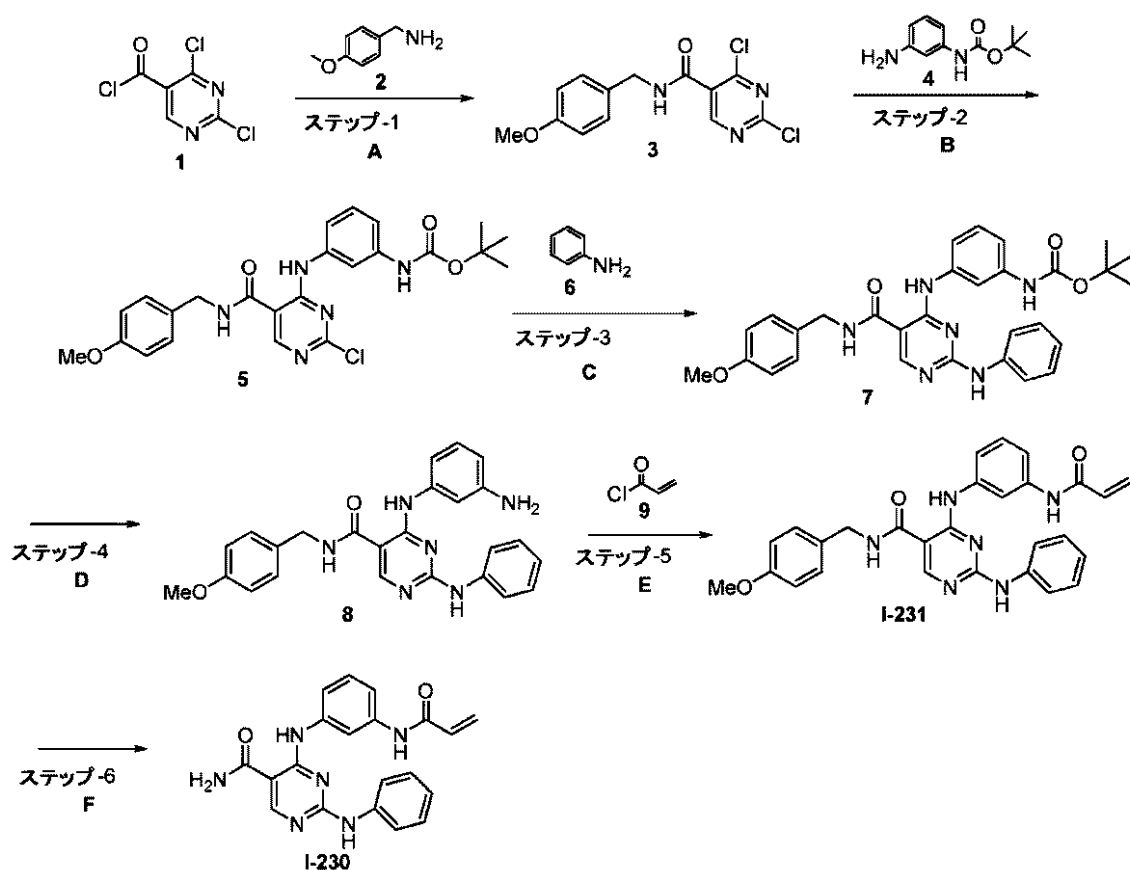
10

【0 8 6 3】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0 8 6 4】

【化 2 0 2】



20

30

【0 8 6 5】

A) 2、NEt₃、DCM、0℃から室温；B) 4、DIPEA、THF、室温、12時間；C) 6、DIPEA、t-アミルアルコール、還流、4時間；D) TFA、DCM、室温；E) 7、NEt₃、THF、0℃；F) TFA、TfOH、DCM、室温。

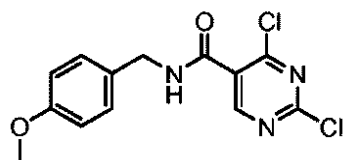
40

【0 8 6 6】

ステップー 1

【0 8 6 7】

【化 2 0 3】



3

【0 8 6 8】

1 (500 mg、2.4 mmol、J. Med. Chem. 50 巻：591 号 (2007 年) および米国特許出願第 2007/0072851 号に従って 2,4-ジヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸から調製) を DCM (10 mL) に溶解させ、氷/水浴 (0℃) 中で冷却した。2 (309 μL、2.4 mmol) を加え、混合物を 10 分間攪拌した。トリエチルアミン (365 μL、2.6 mmol) を加え、混合物を室温に加温し、30 分間攪拌した。溶媒の体積を回転蒸発により減少させ、0~30% 勾配のヘプタン/酢酸エチルをコンビフラッシュシステム上で使用するフラッシュクロマトグラフィーで直接精製して、白色の固体を得た。LC/MS (RT = 2.789 / (M+1)) 312。

10

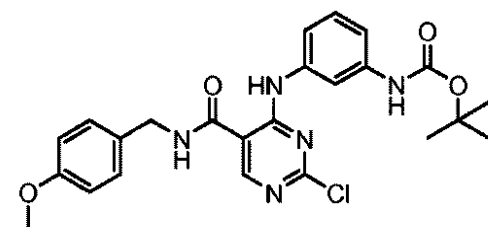
【0 8 6 9】

ステップー 2

20

【0 8 7 0】

【化 2 0 4】



5

30

【0 8 7 1】

3 (170 mg、0.55 mmol)、4 (113 mg、0.55 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (108 μL、0.65 mmol) を THF (6 mL) に溶解させた。室温で 12 時間攪拌した。水/ブラインの間に分配し、かき回し、層を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を回転蒸発で除去して、EtOAc で滴定後、白色の固体を得た。LC/MS (RT = 3.123 / (M+1)) 484。

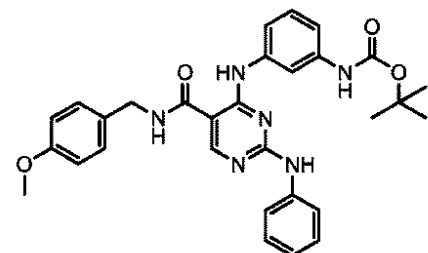
【0 8 7 2】

ステップー 3

【0 8 7 3】

【化 2 0 5】

40



7

【0 8 7 4】

50

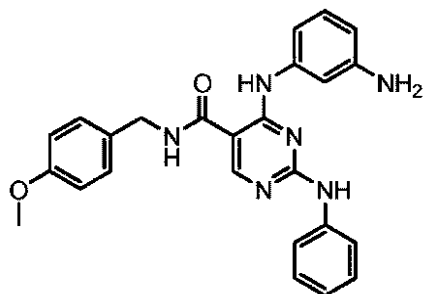
5 (230 mg、0.48 mmol)、6 (126 μ L、1.4 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (94 μ L、0.57 mmol) を t -アミルアルコール (6 mL) に溶解する。4 時間加熱還流させ、冷却し、固体塊に水を加えた。かき回し、濾過し、乾燥して、白色の固体を得た。LC/MS (RT = 3.182 / (M+1)) 541.2。

【0875】

ステップー 4

【0876】

【化206】



8

【0877】

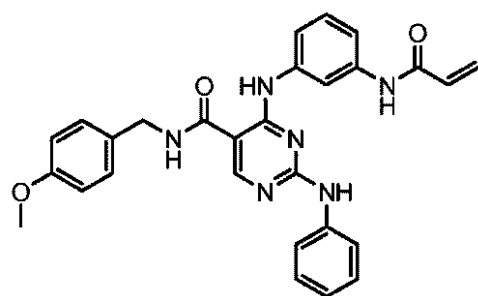
7 (180 mg、0.33 mmol) を DCM (10 mL) に懸濁し、TFA (1 mL) で処理した。室温で終夜撹拌した。DCM (40 mL) で希釈し、NaOH (1 N、25 mL) で洗浄した。かき回し、沈殿が形成され、濾過し、乾燥して、白色の固体を得た。LC/MS (RT = 2.934 / (M+1)) 441.1。

【0878】

ステップー 5

【0879】

【化207】



I-231

【0880】

THF (6 mL) 中の 8 (130 mg、0.29 mmol) の懸濁液を水/氷 (0 °C) 中で冷却した。これに 9 (25 μ L (および追加の 5 μ L)、0.38 mmol (合計)) を加え、次いでトリエチルアミン (43 μ L (および追加の 11 μ L)、0.38 mmol (合計)) を加え、合計 1 時間撹拌した。水を加え、かき回し、残りの沈殿を濾別し、廃棄した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を回転蒸発で除去して、黄色の固体を得た。0~25% 勾配のヘプタン/酢酸エチルをコンビフラッシュシステム上で使用するフラッシュクロマトグラフィーにより、白色の固体を得た。LC/MS (RT = 2.964 / (M+H)) 495.1。

【0881】

ステップー 6

【0882】

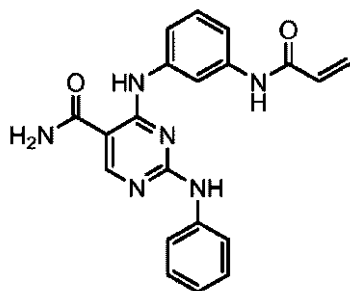
10

20

30

40

【化 208】

**I-230**

10

【0883】

DCM (4 mL) 中の I-231 (30 mg、0.061 mmol) の懸濁液に TFA (200 μ L) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (68 μ L、0.61 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した。減圧下回転蒸発により溶媒を除去し、冷 (0 °C) 飽和重炭酸ナトリウム (10 mL) および EtOAc (10 mL) に分配し、かき回し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を回転蒸発で除去して、ジエチルエーテルで滴定後、白色の固体を得た。LC/MS (RT = 2.715 / (M+H)) 375.1。

【0884】

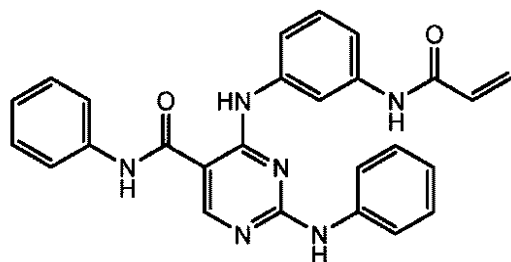
20

(実施例 38)

4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-N-フェニル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド I-222 の調製

【0885】

【化 209】

**I-222**

30

【0886】

ステップ1の2の代わりにアニリンを使用し、ステップ6を省いて実施例37で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.991 / (M+H)) 451.2。

【0887】

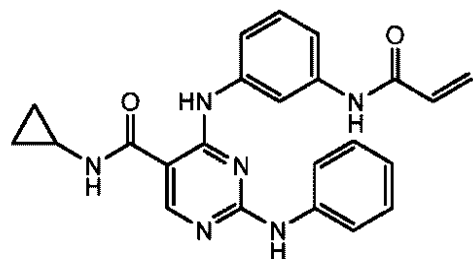
(実施例 39)

40

4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-N-シクロプロピル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド I-221 の調製

【0888】

【化 2 1 0】

**I-221**

10

【0 8 8 9】

ステップ 1 の 2 の代わりにシクロプロピルアミンを使用し、ステップ 6 を省いて実施例 37 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.838 / (M+H)) 415.2。

【0 8 9 0】

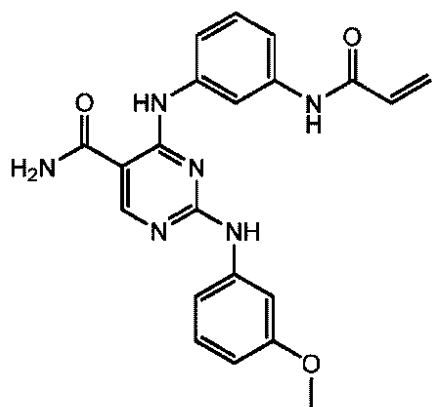
(実施例 40)

4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-2-(3-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド I-210 の調製

【0 8 9 1】

【化 2 1 1】

20

**I-210**

30

【0 8 9 2】

ステップ 3 の 6 の代わりに 3-メトキシアニリンを使用して実施例 37 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.743 / (M+H)) 405.1。

【0 8 9 3】

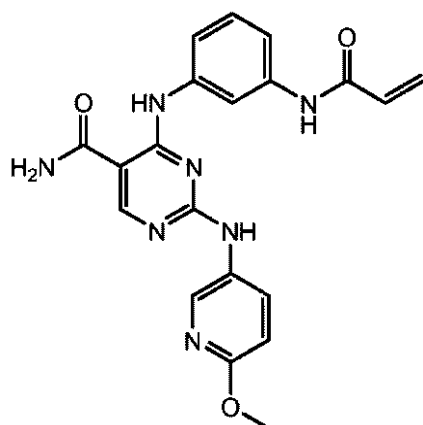
(実施例 41)

4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド I-209 の調製

40

【0 8 9 4】

【化 2 1 2】

**I-209**

10

【0 8 9 5】

ステップ 3 の 6 の代わりに 6-メトキシピリジン-3-アミンを使用して実施例 37 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.657 / (M+H)) 406.2。

【0 8 9 6】

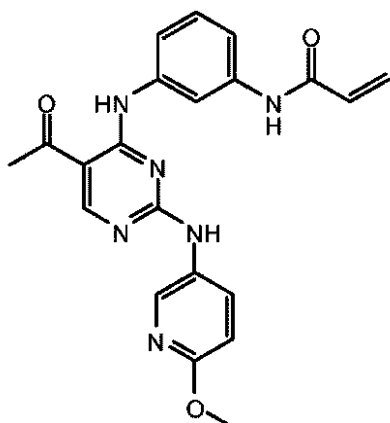
(実施例 42)

20

1- {6- [5-アセチル-2- (6-メトキシピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルアミノ] -2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] オキサジン-4-イル} -プロペノン I-170 の調製

【0 8 9 7】

【化 2 1 3】

**I-170**

30

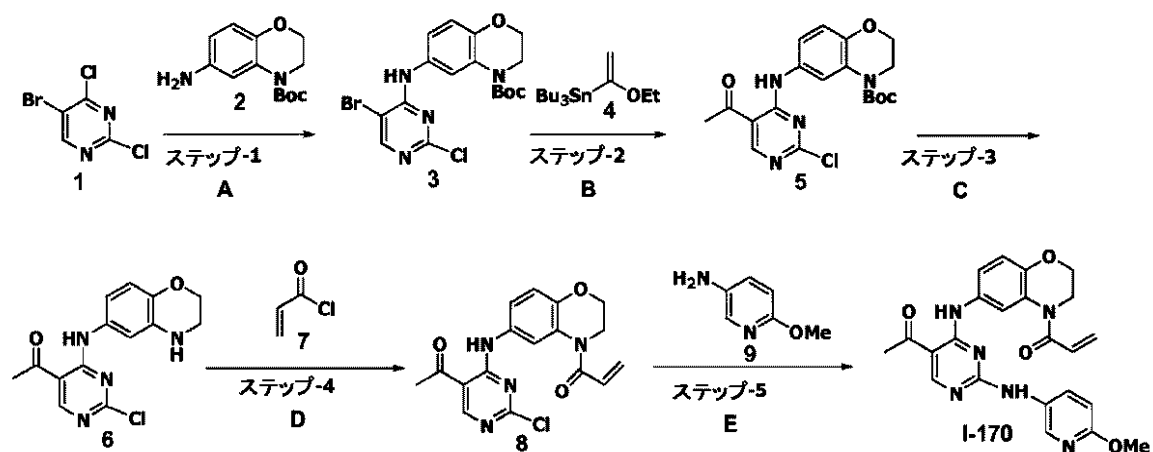
【0 8 9 8】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

40

【0 8 9 9】

【化 2 1 4】



10

【0900】

A) 2、DIPEA、THF、70℃、16時間；B) (a) 4、PdCl₂(PPh₃)₂、DMF、70℃；(b) 1N HCl、アセトン、60℃、15分間；C) HCl／ジオキサン、DCM；D) 7、DIPEA、NMP、DCM、-20℃から室温；E) 9、pTsOH、ジオキサン、100℃、15分間。

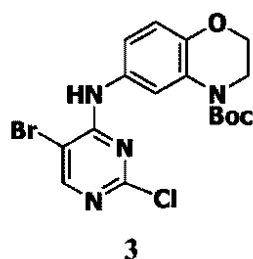
【0901】

20

ステップー 1

【0902】

【化 2 1 5】



3

30

【0903】

無水テトラヒドロフラン20mL中の499mgの1 (2.19mmol)、547mgの2 (2.19mmol)、および500μLのN,N-ジイソプロピルエチルアミンの混合物を70℃で終夜加熱した。冷却後、反応混合物を濃縮し、50mLのEtOAc、20mLの重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで水性後処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過および濃縮後、残渣を短シリカカートリッジに通し、ヘプタン／EtOAc (v/v 3/1) で溶出して、815mgのわずかに黄色の固体 (84%) を得た。LC-MS: m/z 441.0 (ES+), 439.0 (ES-)。

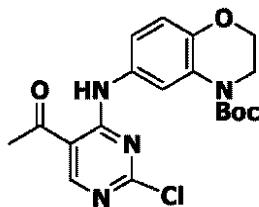
【0904】

40

ステップー 2

【0905】

【化 2 1 6】



5

【0 9 0 6】

10

6 mLの無水DMF中の中間体3（815 mg、1.85 mmol）、4（740 mg、1.1当量）、27 mgのジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（2% mol）の混合物を窒素で30分間パージした。次いで反応混合物を70℃で終夜加熱した。LC-MSは70%の変換を示した。冷却後、30 mLの酢酸エチルおよび水（5 mL）中の760 mgのフッ化カリウムを加え、混合物を室温で少なくとも2時間攪拌した。白色の沈殿を濾別し、有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

【0 9 0 7】

濾過および濃縮後、残渣を20 mLのアセトンに溶解後、3 mLの1.0 N HCl水溶液を加えた。混合物を60℃で15分間加熱し、減圧下濃縮した。通常の後処理を50 mLのEtOAc、10 mLの飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブライン、無水硫酸ナトリウムを使用して行った。濃縮後、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、405 mgの黄色の固体（消費した出発材料に基づいて70%）を得、また中間体3を183 mg回収した。LC-MS：m/z 405.1（ES+）、403.1（ES-）。

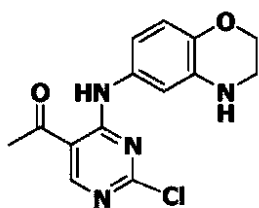
20

【0 9 0 8】

ステップー 3

【0 9 0 9】

【化 2 1 7】



6

30

【0 9 1 0】

10 mLのジクロロメタン中の1.28 gの中間体I-2の混合物にジオキサン中の10 mLの4.0 N HClを加えた。室温で終夜攪拌後、溶媒を除去し、残渣を真空乾燥した。LC-MS：m/z 305.1（ES+）、303.1（ES-）。

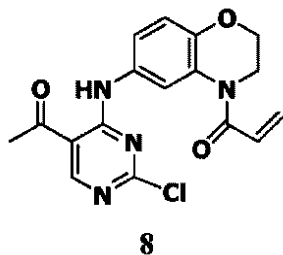
40

【0 9 1 1】

ステップー 4

【0 9 1 2】

【化 2 1 8】



【0 9 1 3】

10

N_2 下、 $-20^\circ C$ で 10 mL の NMP および 10 mL のジクロロメタン中の、上で得られた中間体 6 および 1 mL の DIPEA の混合物に $275\text{ }\mu\text{L}$ の 7 (1.1 当量) を加えた。反応を 5 分間続け、次いで 1 mL のイソプロピルアルコールでクエンチした。反応混合物を室温に加熱し、 100 mL の EtOAc で抽出し、水 $10\text{ mL} \times 2$ 、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過および濃縮後、溶離液ヘプタン/EtOAc (v/v 2/3) でフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、黄色の固体 I-3 450 mg (40%) を得た。LC-MS: m/z 359.1 (ES+), 357.1 (ES-)。

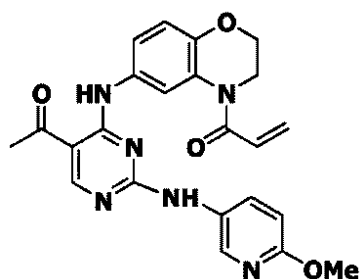
【0 9 1 4】

ステップー 5

20

【0 9 1 5】

【化 2 1 9】



30

【0 9 1 6】

1 mL の 0.08 M p-TsOH ジオキサン溶液中の 30 mg の中間体 8 ($84\text{ }\mu\text{mol}$) および 13 mg の 9 (1.2 当量) の混合物を $100^\circ C$ で 15 分間加熱した。冷却後、反応混合物に 50 mL の EtOAc、重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで通例の後処理を行い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、溶離液としてヘプタン/EtOAc (v/v 1/4) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製して、 22.8 mg の淡白色の固体 (61%) を得た。LC-MS: m/z = 447.1 (ES+), 445.2 (ES-)。

【0 9 1 7】

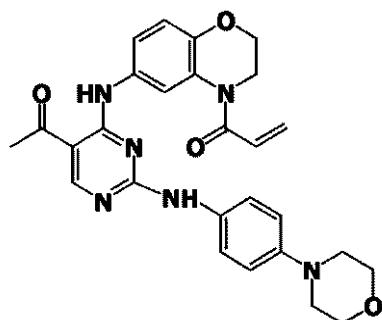
40

(実施例 4 3)

1 - {6 - [5 - アセチル - 2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] オキサジン - 4 - イル} - プロペノン I - 169 の調製

【0 9 1 8】

【化 2 2 0】



I-169

10

【0 9 1 9】

ステップ5の9の代わりに4-モルホリン-4-イルフェニルアミンを使用して実施例42で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 501. 1 (ES+), 499. 2 (ES-).

【0 9 2 0】

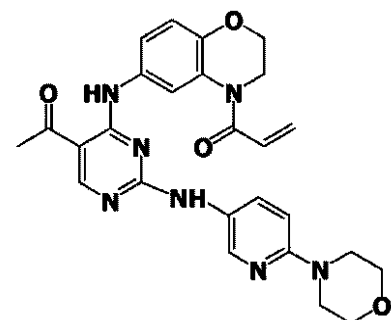
(実施例44)

1- {6- [5-アセチル-2- (6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] オキサジン-4-イル} -プロペノン I-168 の調製

20

【0 9 2 1】

【化 2 2 1】



I-168

30

【0 9 2 2】

ステップ5の9の代わりに3-アミノ- [6-モルホリン-4-イル]-ピリジンを使用して実施例42で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 502. 2 (ES+), 500. 3 (ES-).

【0 9 2 3】

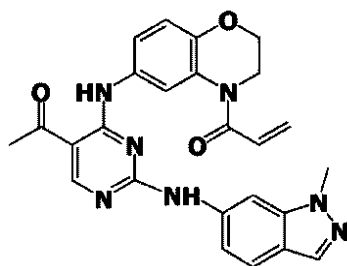
(実施例45)

1- {6- [5-アセチル-2- (1-メチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] オキサジン-4-イル} -プロペノン I-154 の調製

40

【0 9 2 4】

【化 2 2 2】

**I-154**

10

【0 9 2 5】

ステップ5の9の代わりに1-メチル-1H-インダゾール-6-イルアミンを使用して実施例42で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

LC-MS: m/z 470. 1 (ES+), 468. 1 (ES-).

【0 9 2 6】

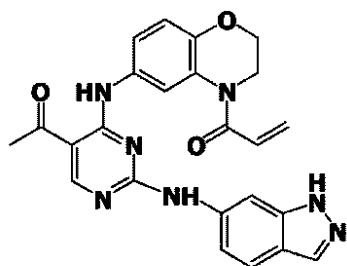
(実施例46)

1- {6- [5-アセチル-2- (1H-インダゾール-6-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルアミノ] -2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] オキサジン-4-イル} -プロペノン I-153 の調製

【0 9 2 7】

20

【化 2 2 3】

**I-153**

30

【0 9 2 8】

ステップ5の9の代わりに1H-インダゾール-6-イルアミンを使用して実施例42で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 456. 1 (ES+), 454. 2 (ES-).

【0 9 2 9】

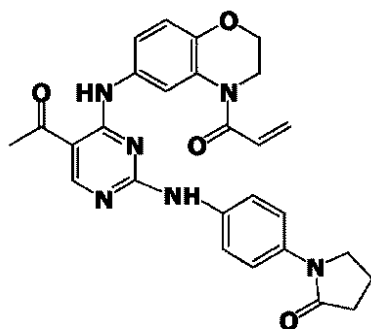
(実施例47)

1- {4- [5-アセチル-4- (4-アクリロイル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルアミノ) -ピリミジン-2-イルアミノ] -フェニル} -ピロリジン-2-オン I-152 の調製

【0 9 3 0】

40

【化 2 2 4】



I-152

10

【0 9 3 1】

ステップ5の9の代わりに1-(4-アミノフェニル)-ピロリジン-2-オンを使用して実施例42で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 456. 1 (ES+), 454. 2 (ES-).

【0 9 3 2】

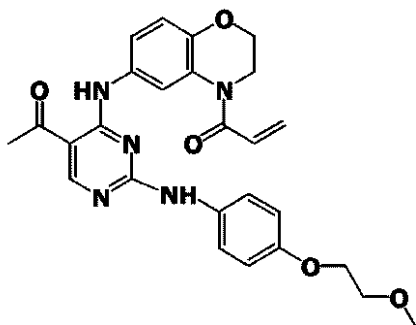
(実施例48)

1-(6-{5-アセチル-2-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル)-プロペノン I-150 の調製

20

【0 9 3 3】

【化 2 2 5】



I-150

30

【0 9 3 4】

ステップ5の9の代わりに4-(2-メトキシエトキシ)-フェニルアミンを使用して実施例42で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 490. 2 (ES+), 488. 3 (ES-).

【0 9 3 5】

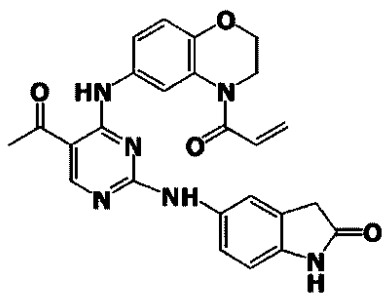
(実施例49)

5-[5-アセチル-4-(4-アクリロイル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン I-129 の調製

40

【0 9 3 6】

【化 2 2 6】



I-129

10

【0 9 3 7】

ステップ5の9の代わりに5-アミノ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンを使用して実施例42で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 471. 1 (ES+), 469. 2 (ES-).

【0 9 3 8】

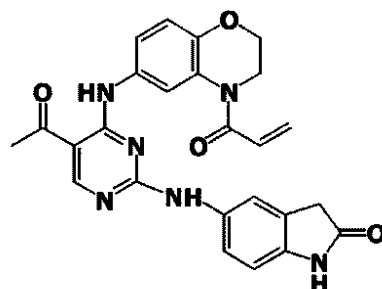
(実施例50)

1-(6-{5-アセチル-2-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-ピリジン-3-イルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]オキサジン-4-イル)-プロペノン I-128 の調製

20

【0 9 3 9】

【化 2 2 7】



I-128

30

【0 9 4 0】

ステップ5の9の代わりに2-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)-エタノールを使用して実施例42で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 477. 1 (ES+), 475. 2 (ES-).

【0 9 4 1】

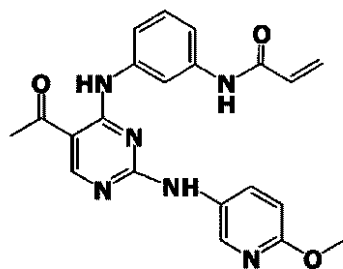
(実施例51)

N-{3-[5-アセチル-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-フェニル}-アクリルアミド I-189 の調製

40

【0 9 4 2】

【化 2 2 8】

**I-189**

10

【0 9 4 3】

ステップ1の2の代わりにtert-ブチル3-アミノフェニルカルバメートおよびステップ5の9の代わりに5-アミノ-2-メトキシピリジンを使用して実施例42で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 405.1 (ES+), 403.2 (ES-)。

【0 9 4 4】

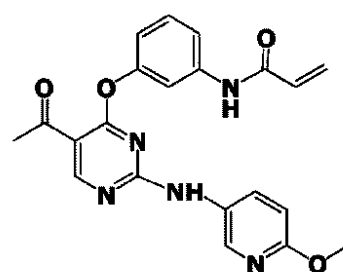
(実施例52)

N-{3-[5-アセチル-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アクリルアミド I-188 の調製

【0 9 4 5】

20

【化 2 2 9】

**I-188**

30

【0 9 4 6】

ステップ1の2の代わりにtert-ブチル3-ヒドロキシフェニルカルバメートおよびステップ5の9の代わりに5-アミノ-2-メトキシピリジンを使用して実施例42で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 406.2 (ES+), 404.1 (ES-)。

【0 9 4 7】

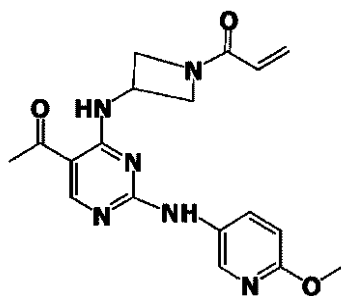
(実施例53)

1-{3-[5-アセチル-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-アゼチジン-1-イル}-プロペノン I-187 の調製

【0 9 4 8】

40

【化 2 3 0】

**I-187**

10

【0 9 4 9】

ステップ 1 の 2 の代わりに 3-アミノ-N-Boc-アゼチジンおよびステップ 5 の 9 の代わりに 5-アミノ-2-メトキシピリジンを使用して実施例 4 2 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 369.1 (ES+), 367.2 (ES-).

【0 9 5 0】

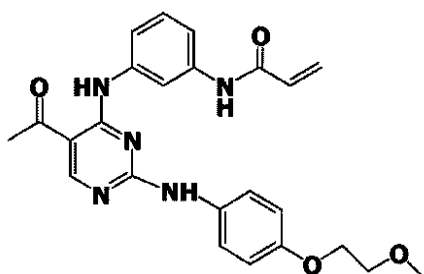
(実施例 5 4)

N-(3-{5-アセチル-2-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イルアミノ}-フェニル)-アクリルアミド I-124 の調製

20

【0 9 5 1】

【化 2 3 1】

**I-124**

30

【0 9 5 2】

ステップ 1 の 2 の代わりに tert-ブチル 3-アミノフェニルカルバメートおよびステップ 5 の 9 の代わりに 4-(2-メトキシエトキシ)-フェニルアミンを使用して実施例 4 2 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 448.2 (ES+), 446.3 (ES-).

【0 9 5 3】

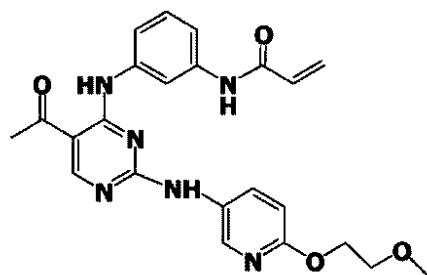
(実施例 5 5)

N-(3-{5-アセチル-2-[6-(2-メトキシエトキシ)-ピリジン-3-イルアミノ]-ピリジン-4-イルアミノ}-フェニル)-アクリルアミド I-122 の調製

40

【0 9 5 4】

【化 2 3 2】

**I-122**

10

【0 9 5 5】

ステップ1の2の代わりにtert-ブチル3-アミノフェニルカルバメートおよびステップ5の9の代わりに6-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリジン-3-イルアミンを使用して実施例42で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 449.2 (ES+), 447.1 (ES-).

【0 9 5 6】

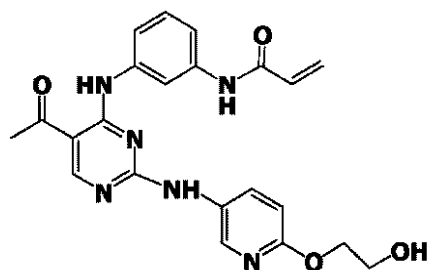
(実施例56)

N-(3-{5-アセチル-2-[6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ピリジン-3-イルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-フェニル)-アクリルアミド I-121の調製

20

【0 9 5 7】

【化 2 3 3】

**I-121**

30

【0 9 5 8】

ステップ1の2の代わりにtert-ブチル3-アミノフェニルカルバメートおよびステップ5の9の代わりに2-(5-アミノ-ピリジン-2-イルオキシ)-エタノールを使用して実施例42で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 435.1 (ES+), 433.2 (ES-).

【0 9 5 9】

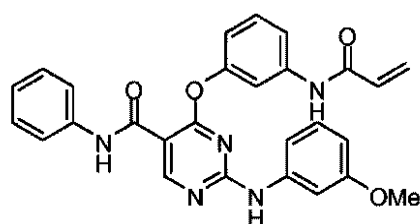
(実施例57)

4-(3-アクリルアミドフェノキシ)-2-(3-メトキシフェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボン酸フェニルアミド I-200の調製

40

【0 9 6 0】

【化 2 3 4】

**I-200**

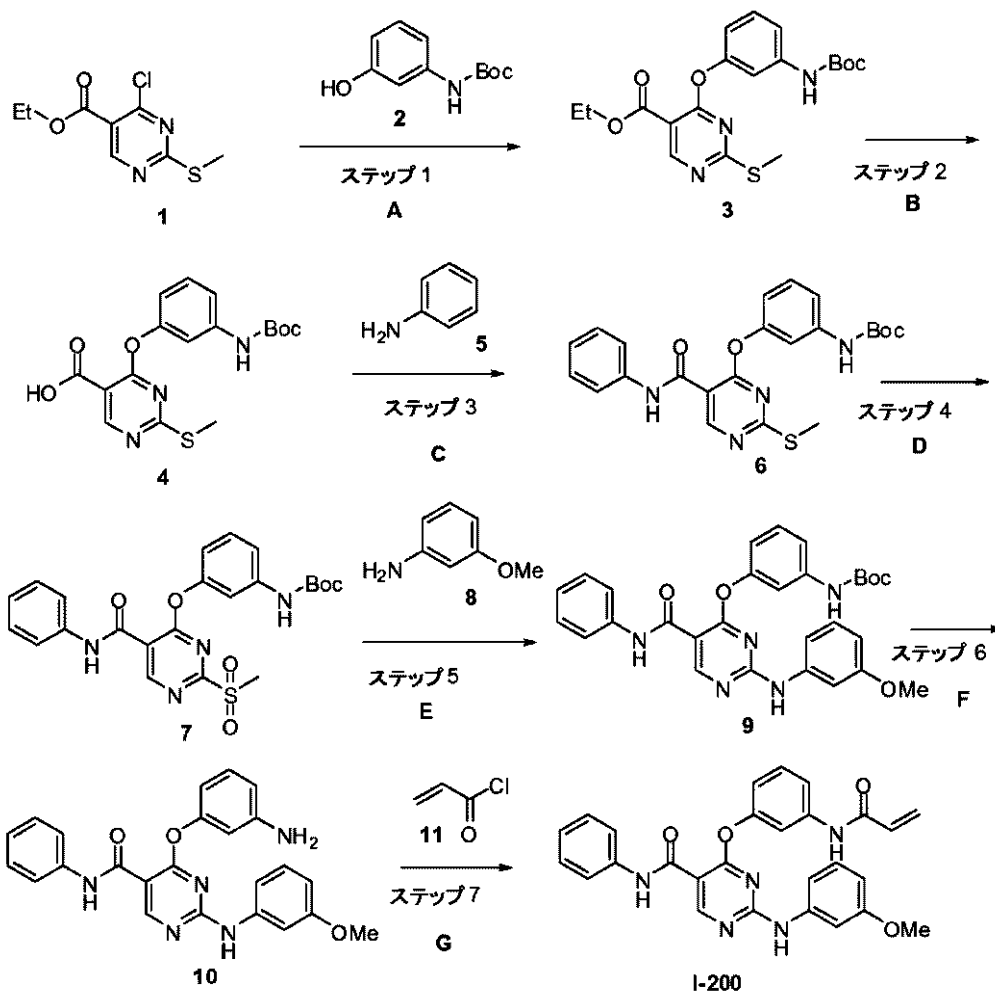
50

【0961】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【0962】

【化235】



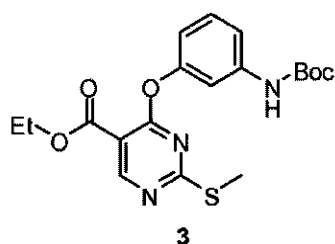
【0963】

A) 2、NaH、THF、0℃；B) NaOH、THF、MeOH；C) 5、TBTU、DIPEA、CH₃CN、0℃；D) MCPBA、CH₂Cl₂、0℃；E) 8、50℃、3時間；F) TFA、CH₂Cl₂；G) 11、DIPEA、CH₂Cl₂

ステップ1

【0964】

【化236】



【0965】

0℃で(3-ヒドロキシフェニル)カルバミン酸tert-ブチルエステル2(1.79g、8.59mmol)の攪拌溶液に無水THF(30mL)中の水素化ナトリウム(鉍油中60%分散液)(0.34g、8.9mmol)の懸濁液を加えた。混合物を0℃

10

20

30

40

50

で20分間攪拌した。次いでフェノキシド溶液をTHF(20mL)中の4-クロロ-(2-メチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル1(2g、8.59mmol)の溶液に0℃で滴下した。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(150mL)で希釈し、水(50mL)次いでブライン(50mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をCH₂Cl₂:ヘキサン(1:9)で洗浄して、標題化合物3を白色の固体(2.43g、70%)として得た。

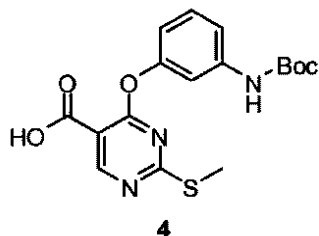
【0966】

ステップー2

【0967】

【化237】

10



【0968】

THF(60mL)中の4-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ)-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル3(2g、4.93mmol)の攪拌溶液に-10℃でメタノール(60mL)、次いで水酸化ナトリウム水溶液(0.3g、30mLの水、7.5mmol)を加えた。反応混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、クエン酸で酸性化し、得られた固体を濾集し、氷冷水(50mL)で洗浄して、4を白色の固体として得た。(1.52g、82%)。

20

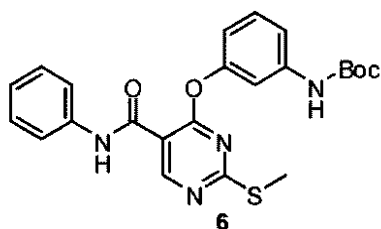
【0969】

ステップー3

【0970】

【化238】

30



【0971】

0℃でアセトニトリル(30mL)中の4-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ)-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボン酸4(2.0g、5.29mmol)およびTBTU(2.55g、7.94mmol)の攪拌溶液にDIPEA(1.36g、10.6mmol)、次いでアニリン5(0.60g、6.35mmol)を加えた。反応物を室温で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を氷冷水(100mL)に注ぎ、得られた白色の固体を濾集し、氷冷水(20mL)で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物6(1.79g、75%)を得た。

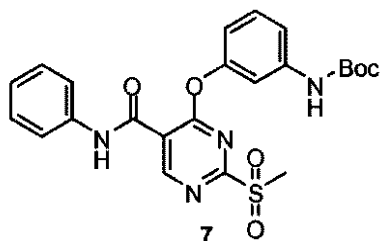
40

【0972】

ステップー4

【0973】

【化 2 3 9】



【0 9 7 4】

0℃でCH₂Cl₂中の〔3-〔2-メチルスルファニル-5-フェニルカルバモイルピリミジン-4-イルオキシ〕-フェニル〕-カルバミン酸tert-ブチルエステル6 (1.5 g、3.31 mmol)の攪拌溶液にCH₂Cl₂ (10 mL)中のm-CPBA (70%、1.62 g、2当量)の溶液を加えた。反応混合物を室温まで温め、12時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、全体をEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をCH₂Cl₂：ヘキサン (1：9)で洗浄して、標題化合物7を白色の固体 (1.16 g、73%)として得た。

10

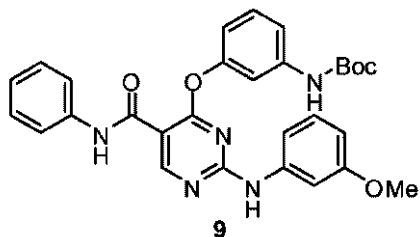
【0 9 7 5】

ステップー 5

【0 9 7 6】

20

【化 2 4 0】



【0 9 7 7】

過剰の3-メトキシアニリン (8) (2 mL)を固体〔3-〔2-メタンスルホニル-5-フェニルカルバモイル-ピリミジン-4-イルオキシ〕-フェニル〕-カルバミン酸tert-ブチルエステル7 (0.5 g、1.03 mmol)に加え、得られた混合物を50℃までアルゴン雰囲気下で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル／ヘキサン (1：1、20 mL)で希釈し、得られた沈殿を濾過し、酢酸エチル／ヘキサン (1：1、10 mL)で洗浄して、所望の生成物9を白色の固体 (0.40 g、収率75%)として得た。

30

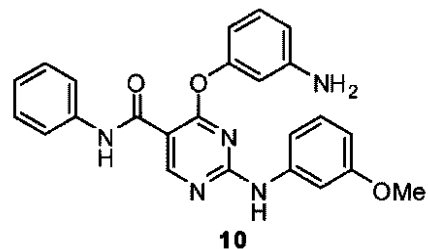
【0 9 7 8】

ステップー 6

【0 9 7 9】

【化 2 4 1】

40



【0 9 8 0】

CH₂Cl₂ (10 mL)中の〔3-〔2-〔3-メトキシ-フェニルアミノ〕-5-

50

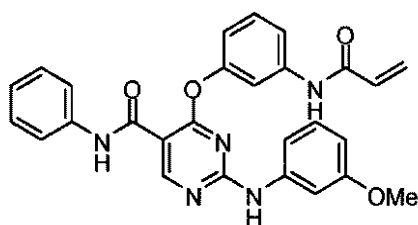
フェニルカルバモイルーピリミジン-4-イルオキシ]ーフェニル}ーカルバミン酸tert-ブチルエステル9 (0.3 g、0.56 mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、10% NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧蒸発させて、遊離アミン10を白色の固体として得た。

【0981】

ステップー7

【0982】

【化242】



I-200

【0983】

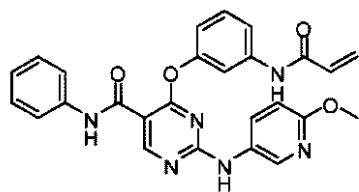
アルゴン雰囲気下で-70℃まで冷却したジクロロメタン (20 mL) 中のアミン10 (0.24 g、0.56 mmol) の攪拌溶液にDIPEA (0.072 g、0.56 mmol) を加えた後、塩化アクリロイル (0.050 g、0.56 mmol) を滴下した。得られた混合物を-70℃で5分間攪拌し、反応混合物CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、次いで飽和NaCl水溶液 (10 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧蒸発させた。溶離液として (MeOH-CHCl₃ 5:95) を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製して、目標の化合物11 (0.094 g、35%) を白色の固体として得た：¹H NMR (200 MHz, DMF-d₇) δ 8.9 (s, 1H), 8.10-7.70 (m, 6H), 7.60-7.10 (m, 6H), 6.60 (m, 2H), 6.40 (dd, 1H, J=8.0, 2.0 Hz), 5.80 (m, 2H), 3.70 (s, 3H)。

(実施例58)

4-(3-アクリルアミドフェノキシ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-5-カルボン酸フェニルアミドI-159の調製

【0984】

【化243】



I-159

【0985】

ステップ5の8の代わりに6-メトキシ-3-アミノピリジンを使用して実施例57に記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.90-7.60 (m, 4H), 7.45 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.20 (m, 2H), 5.90 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

(実施例59)

4-(3-アクリルアミドフェノキシ)-2-(3-メトキシフェニルアミノ)-ピリ

10

20

30

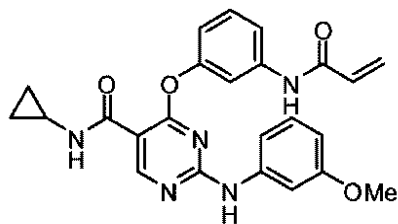
40

50

ミジン-5-カルボン酸シクロプロピルアミド I-177 の調製

【0986】

【化244】



I-177

10

【0987】

ステップ3の5の代わりにシクロプロピルアミンを使用して実施例57で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 9.0 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.0 (m, 4H), 6.50 (m, 1H), 6.40 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.80 (dd, J=8.2, 3.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 0.90 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).

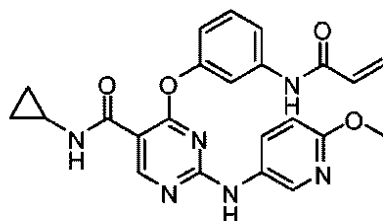
(実施例60)

4-(3-アクリルアミドフェノキシ)-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピルアミド I-176 の調製

20

【0988】

【化245】



I-176

30

【0989】

ステップ3の5の代わりにシクロプロピルアミンおよびステップ5の8の代わりに6-メトキシ-3-アミノピリジンを使用して実施例57で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.90-7.82 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 6.98 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.42 (m, 2H), 5.90 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).

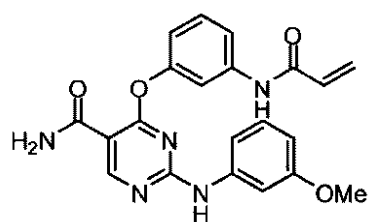
(実施例61)

4-(3-アクリルアミドフェノキシ)-2-(3-メトキシフェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボン酸アミド I-178 の調製

40

【0990】

【化 2 4 6】

**I-178**

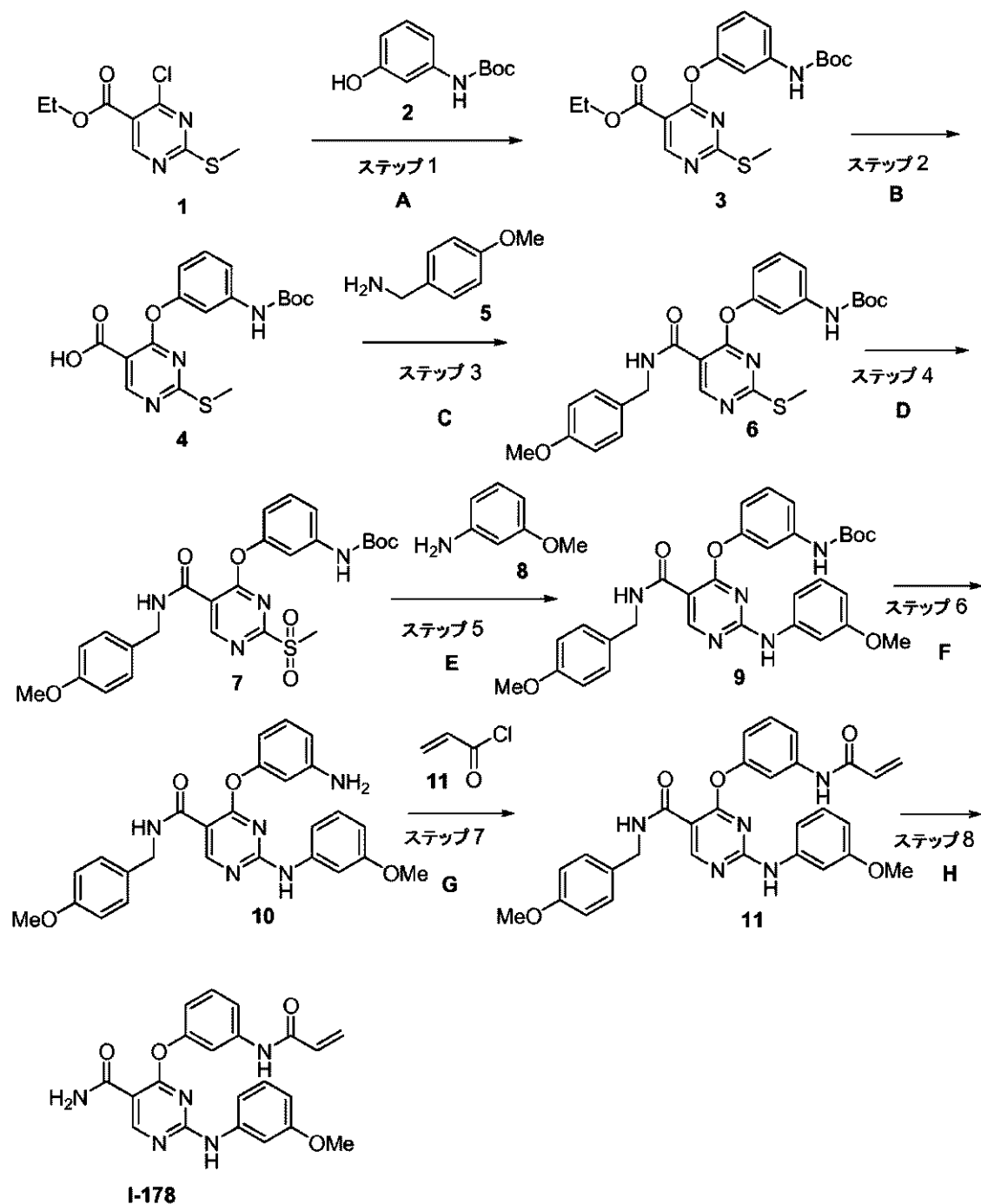
【 0 9 9 1】

10

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【 0 9 9 2】

【化 2 4 7】



【0993】

A) 2、NaH、THF、0℃；B) LiOH、THF、H₂O；C) 5、TBTU、DIPEA、CH₃CN；D) MCPBA、CHCl₃、0℃；E) 8、DMA、90℃、24時間；F) 4N HCl、ジオキサン；G) 11、CH₂Cl₂；H) トリフルオロメタンスルホン酸、TFA、CH₂Cl₂

ステップー 1

【0994】

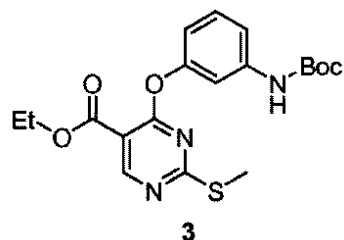
10

20

30

40

【化 2 4 8】



【0 9 9 5】

ステップ 1 を実施例 5 7 のステップ 1 と同様に実施した。

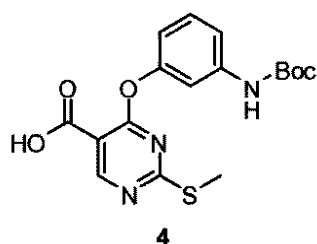
10

【0 9 9 6】

ステップー 2

【0 9 9 7】

【化 2 4 9】



20

【0 9 9 8】

80 mL の THF / H₂O (1 : 1) 中の LiOH (500 mg、20 mmol) により 3 (4.58 g、11.3 mmol) を鹼化し、1 N HCl で通常の後処理をすることにより、遊離酸 4 を得た。

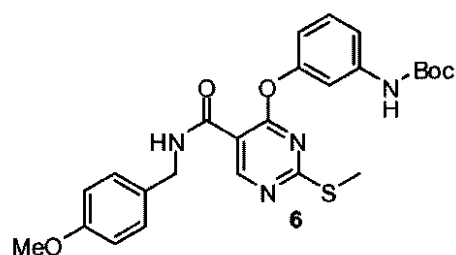
【0 9 9 9】

ステップー 3

【1 0 0 0】

【化 2 5 0】

30



【1 0 0 1】

酸 4 を室温で 100 mL MeCN 中の 4-メトキシベンジルアミン (1.55 g、11.3 mmol)、TBTU (5.4 g、16.8 mmol) および DIEA (2.4 mL、13.4 mmol) と直接混合した。反応混合物を終夜処理して、6 を白色の固体 (4.2 g、8.5 mmol) としてフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc-ヘキサン) 後に得た。

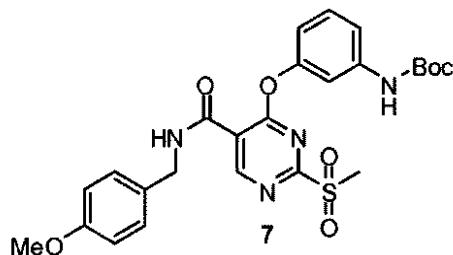
40

【1 0 0 2】

ステップー 4

【1 0 0 3】

【化 2 5 1】



【1 0 0 4】

10

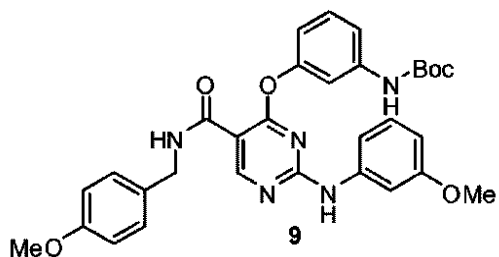
溶媒として CH_2Cl_2 の代わりに CHCl_3 を用いて、ステップ 4 を実施例 5 7 のステップ 4 と同様に行った。

【1 0 0 5】

ステップー 5

【1 0 0 6】

【化 2 5 2】



20

【1 0 0 7】

7 の 2-メチルスルホン (1.0 g、1.9 mmol) を DMA 中の 3-メトキシアニリン (420 mg、3.4 mmol) と混合し、混合物を 90°C で 24 時間加熱した。実施例 5 7 のステップー 5 と同様に後処理を実施して、9 (300 mg、0.52 mmol) を得た。

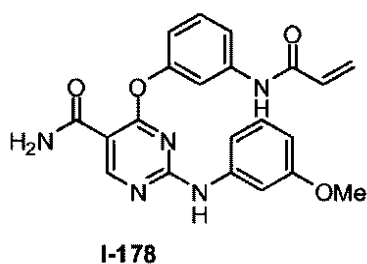
【1 0 0 8】

ステップー 6、7 および 8

30

【1 0 0 9】

【化 2 5 3】



I-178

40

【1 0 1 0】

ジオキサン中の 4N HCl で処理することにより、Boc 基を 9 から除去した。生成物 (300 mg、0.52 mmol) を -40°C で 15 mL DCM 中の塩化アクリロイル (43 μL 、0.52 mmol) ですぐに処理した。この中間体をフラッシュクロマトグラフィー (MeOH-DCM) で精製し、DCM 中のトリフルオロメタンスルホン酸および TFA と反応させて、粗製ベンジルアミン 11 (120 mg、0.228 mmol) を得た。室温で TFA/DCM (5 mL、1:1) 中のトリフルオロメタンスルホン酸 (305 μL 、3.44 mmol) を使用してこの中間体 (120 mg、0.228 mmol) を I-178 に変換して、約 35 mg の最終化合物 I-178 を灰色の粉末としてカラムクロマトグラフィーによる精製後に得た (3 ステップで収率 16%)。MS: m/z

50

= 4 0 5。

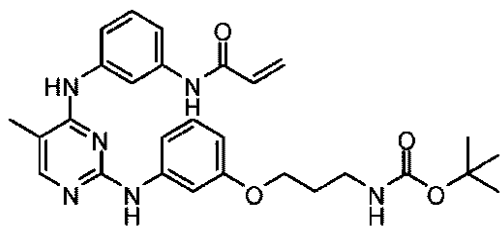
【 1 0 1 1 】

(実施例 6 2)

t e r t -ブチル 3 - (3 - (4 - (3 - アクリルアミドフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イルアミノ) フェノキシ) プロピルカルバメート I - 4 5 の調製

【 1 0 1 2 】

【 化 2 5 4 】



I-45

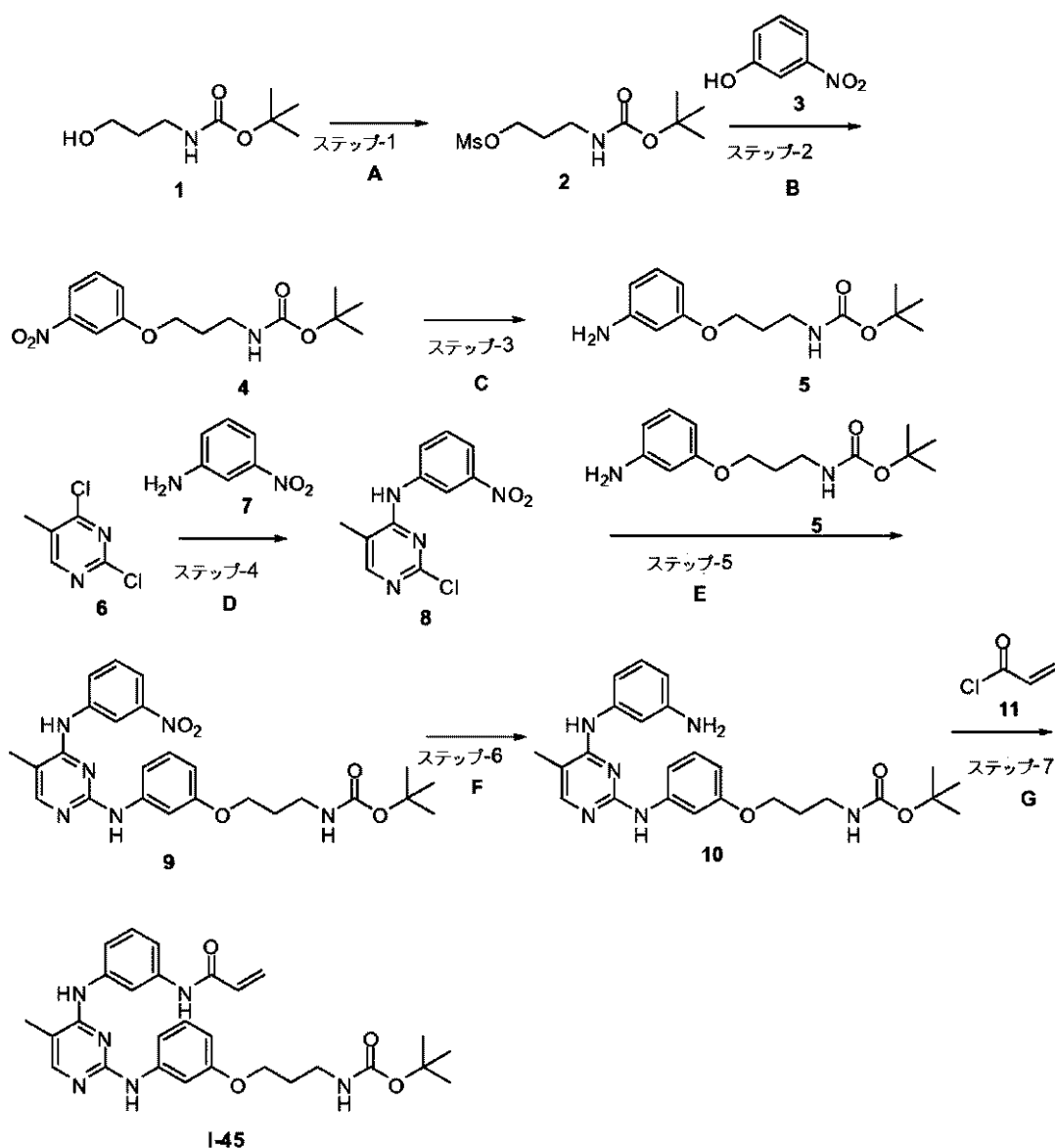
10

【 1 0 1 3 】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【 1 0 1 4 】

【化 2 5 5】



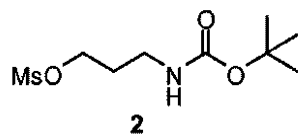
【1 0 1 5】

A) 1、塩化メタンスルホニル、 CH_2Cl_2 、 Et_3N 、室温、1時間；B) 3、 K_2CO_3 、DMF、 60°C ；C) H_2 、 Pd/C 、 EtOH 、室温、16時間；D) 6、7、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、BINAP、 Cs_2CO_3 、トルエン、 100°C 、16時間；E) 5、 AcOH 、 EtOH 、 90°C 、16時間；F) H_2 、 Pd/C 、 EtOH 、室温、16時間；G) 11、NMP、 0°C 、15分間

ステップー 1

【1 0 1 6】

【化 2 5 6】



【1 0 1 7】

ジクロロメタン (20.0 mL) 中の 1 (1.0 g、5.7 mmol) の攪拌溶液に Et_3N (1.15 g、11.4 mmol) および塩化メタンスルホニル (0.98 g、8.56 mmol) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で室温で 60 分間攪拌した。そ

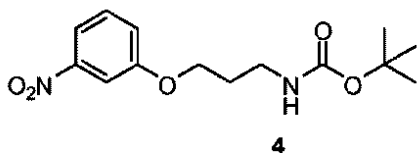
れを水（20 mL）でクエンチし、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を10% NaHCO₃ 溶液（25 mL）、水（25 mL）、ブライン（25 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、2（1.36 g、94%）を無色の粘稠な液体として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【1018】

ステップー 2

【1019】

【化257】



【1020】

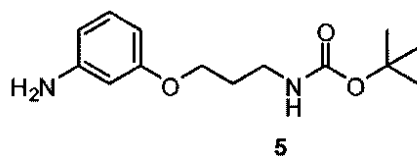
乾燥DMF（20 mL）中の2（0.749 g、5.39 mmol）およびK₂CO₃（0.99 g、7.19 mmol）の攪拌溶液に3（1.36 g、5.39 mmol）を加え、反応混合物を60℃で16時間窒素雰囲気下で加熱した。それを冷却し、減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル（25 mL）に溶解させた。酢酸エチル溶液を水（2×10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、4（1.2 g、75%）を帯黄色の粘稠な液体として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【1021】

ステップー 3

【1022】

【化258】



【1023】

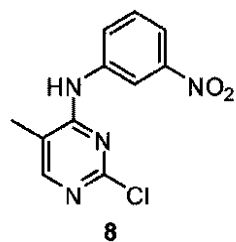
エタノール（25 mL）中の4（1.20 g、4.05 mmol）の溶液にPd/C（0.12 g、10重量%）を加え、反応混合物をH₂ 雰囲気（1.5 Kgの水素圧）下で室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、減圧下濃縮して、5（0.95 g、88%）を帯茶色の粘稠な油として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【1024】

ステップー 4

【1025】

【化259】



【1026】

トルエン（50.0 mL）中の6（1.69 g、12.26 mmol）の溶液に7（2

10

20

30

40

50

． 0 g、12.26 mmol)、BINAP (0.3 g、0.49 mmol)、炭酸セシウム (7.9 g、24.5 mmol) を加えた。溶液を脱気し (N₂ で15分間パージすることにより)、それにPd(OAc)₂ (0.054 g、0.25 mmol) を加えた。反応混合物を100℃で16時間窒素雰囲気下で撹拌した。それを冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、セライト (登録商標) に通して濾過した。濾液を水 (2×25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製した (SiO₂、60～120メッシュ、酢酸エチル／ヘキサン：15／85)。所要の画分を蒸発後に得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、高減圧下で乾燥して、8 (1.2 g、37%) を明黄色の固体として得た。

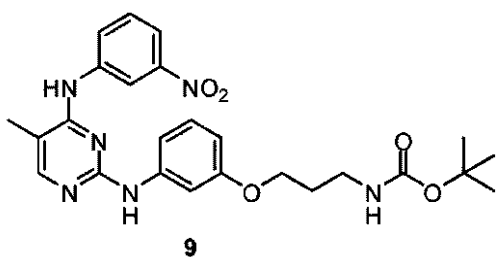
10

【1027】

ステップー 5

【1028】

【化260】



20

【1029】

エタノール (10.0 mL) 中の8 (0.5 g、1.89 mmol) および5 (0.805 g、3.0 mmol) の溶液に氷酢酸 (0.056 g、0.95 mmol) を加え、反応混合物を密封管中16時間90℃で撹拌した。反応混合物を冷却し、減圧下濃縮した。残渣を10%重炭酸ナトリウム溶液 (10.0 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×15 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して残渣を得た。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、EtOAc／ヘキサン：50／50)、9 (0.57 g、61%) を明黄色の固体として得た。

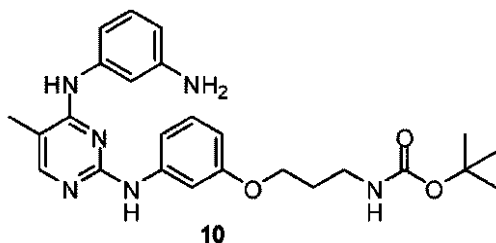
30

【1030】

ステップー 6

【1031】

【化261】



40

【1032】

エタノール (25 mL) 中の9 (0.56 g、1.13 mmol) の溶液に10% Pd/C (0.068 g) を加え、反応混合物をH₂ 雰囲気 (1.5 Kgの水素圧) 下で室温で16時間撹拌した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、減圧下濃縮して、10 (0.45 g、85%) を帯茶色の固体として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

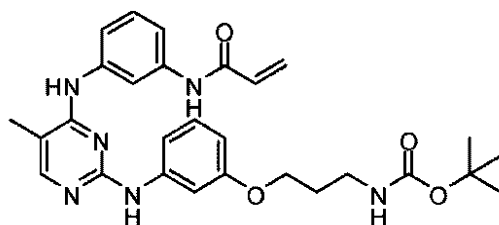
【1033】

ステップー 7

【1034】

50

【化 2 6 2】

**I-45**

【1035】

10

0℃でNMP (2.5 mL) 中の10 (0.25 g、0.5382 mmol) の攪拌溶液に塩化アクリロイル (0.073 g、0.807 mmol) を加え、反応混合物を0℃で15分間攪拌した。反応混合物を10% NaHCO₃ の冷攪拌溶液に滴下した。添加完了後、0℃でさらに30分間溶液を攪拌し、次いでブフナー漏斗に通して濾過して、沈殿した固体を単離した。固体を冷水およびヘキサンで洗浄した。それをメタノール：ジクロロメタン (50 : 50、10 mL) に溶解させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を冷水 (50 mL) に懸濁させ、Et₃Nをそれに加え、それを酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、I-45 (0.100 g、35.8%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.37 (s, 9H), 1.70–1.80 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 3.00–3.06 (m, 2H), 3.79 (t, J=6.24 Hz, 2H), 5.74 (d, J=11.92 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=1.84 & 15.16 Hz, 1H), 6.35–6.47 (m, 2H), 6.80–6.90 (bs, 1H), 6.97 (t, J=8.28 Hz, 1H), 7.23–7.27 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.48 Hz, 1H), 7.90–7.90–7.91 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); LCMS: m/e 519 (M+1)。

20

【1036】

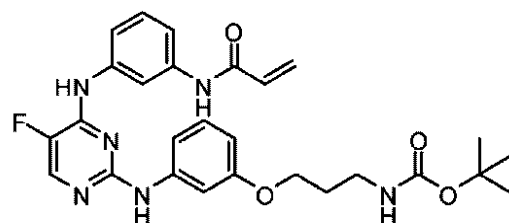
30

(実施例 63)

tert-ブチル 3-(3-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)フェノキシ)プロピルカルバメート I-183 の調製

【1037】

【化 2 6 3】

**I-183**

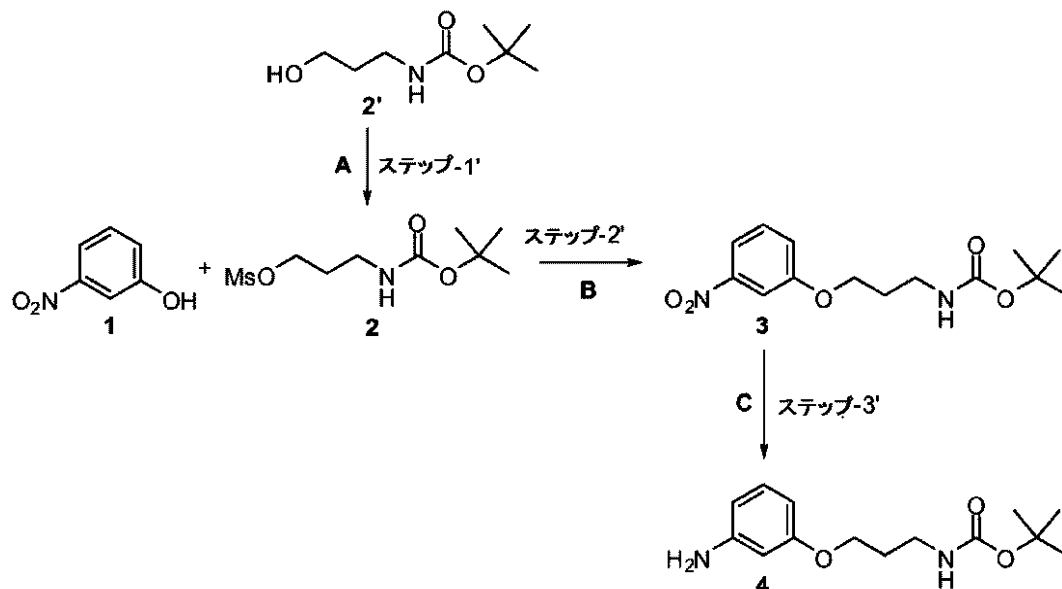
40

【1038】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1039】

【化 2 6 4】



10

【1 0 4 0】

A) 塩化メタンスルホニル、 CH_2Cl_2 、 Et_3N 、室温、1 時間；B) K_2CO_3 、DMF、 60°C 、1 6 時間；C) Pd-C、 H_2 、エタノール、室温、1 6 時間。

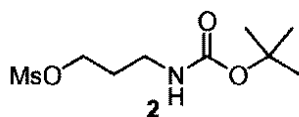
20

【1 0 4 1】

ステップ 1'

【1 0 4 2】

【化 2 6 5】



【1 0 4 3】

ジクロロメタン (80.0 mL) 中の 2' (4.0 g、22.8 mmol) の攪拌溶液に Et_3N (4.6 g、45.5 mmol) および塩化メタンスルホニル (3.92 g、34.2 mmol) を加え、反応混合物を窒素雰囲気下で室温で 60 分間攪拌した。反応を水 (50 mL) でクエンチし、 EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた抽出物を 10% NaHCO_3 溶液 (50 mL)、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮して、2 (5.5 g、95.2%) を明黄色の粘稠な液体として得た。化合物 2 をさらに精製することなく次のステップで使用した。

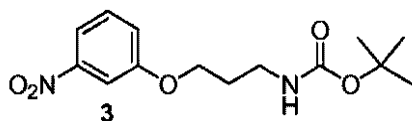
30

【1 0 4 4】

ステップ 2'

【1 0 4 5】

【化 2 6 6】



【1 0 4 6】

乾燥 DMF (100 mL) 中の 1 (2.3 g、16.5 mmol) および K_2CO_3 (4.6 g、33.3 mmol) の攪拌溶液に 2 (5.5 g、21.7 mmol) を加え、反応混合物を 60°C で 1 6 時間窒素雰囲気下で加熱した。反応物を冷却し、水 (250 mL) でクエンチし、 EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた抽出物を 10%

40

50

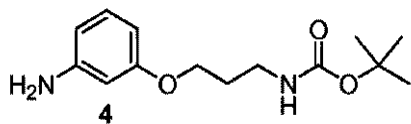
NaHCO₃ 溶液 (100 mL)、水 (3×100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、3 (4.0 g、81.6%) を明黄色の粘稠な液体として得た。化合物 3 をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【1047】

ステップ 3'

【1048】

【化267】



10

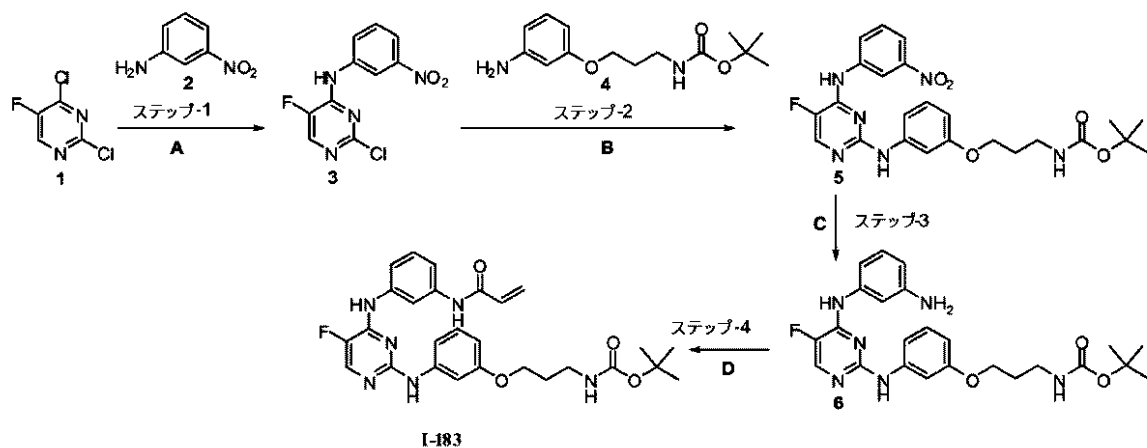
【1049】

エタノール (50 mL) 中の 3 (4.0 g、13.4 mmol) の溶液に Pd/C (0.8 g、10 重量%) を加え、反応混合物を H₂ 雰囲気 (1.5 Kg の水素圧) 下で室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、減圧下濃縮して、4 (3.3 g、91.9%) を帯茶色の粘稠な油として得た。化合物 4 をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【1050】

【化268】

20



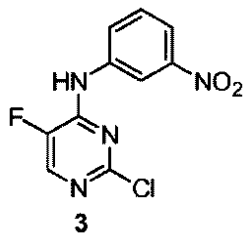
30

【1051】

ステップ 1

【1052】

【化269】



40

【1053】

圧力管に 2 (10.0 g、0.072 mol)、1 (24.1 g、0.145 mol)、n-BuOH (100 mL) および DIPEA (13.9 g、0.108 mol) を入れ、内容物を 120 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、沈殿した固体をブフナー漏斗に通す濾過により単離し、冷ヘキサンで洗浄し、乾燥して、3 (12.5 g、64%) を黄色の固体として得た。化合物 3 をさらに精製することなく次のステップで使用した

50

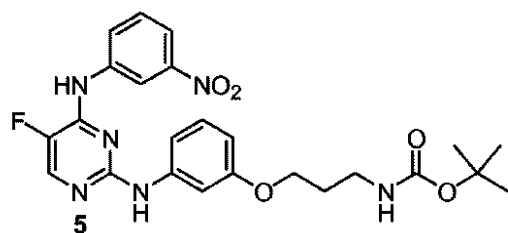
。

【1054】

ステップ2

【1055】

【化270】



10

【1056】

エタノール（30.0 mL）中の3（1.5 g、5.58 mmol）および4（1.48 g、5.58 mmol）の溶液に氷酢酸（0.167 g、2.79 mmol）を加え、反応混合物を圧力管中90℃で48時間攪拌した。反応混合物を冷却し、減圧下濃縮し、残渣を10%重炭酸ナトリウム溶液（20.0 mL）でクエンチし、酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた抽出物を水（25 mL）およびブライン（25 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮して、粗製5を得た。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して（中性Al₂O₃、MeOH／クロロホルム：0.5／99.5）

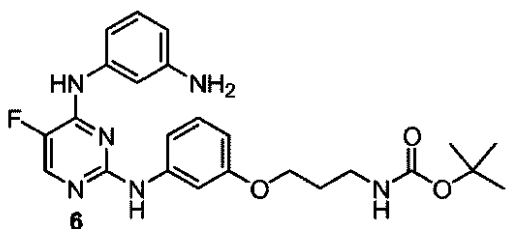
20

【1057】

ステップ3

【1058】

【化271】



30

【1059】

エタノール（50 mL）中の5（1.4 g、2.8 mmol）の溶液に10% Pd/C（0.28 g、10重量%）を加え、反応混合物をH₂雰囲気（1.5 Kgの水素圧）下で室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得た。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（中性Al₂O₃、MeOH／クロロホルム：0.5／99.5）、固体を得、それをジクロロメタン／ヘキサン混合物で洗浄して、6（0.7 g、53.4%）を淡茶色の固体として得た。

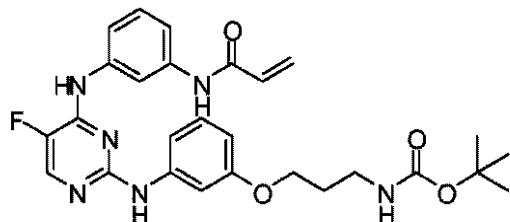
40

【1060】

ステップ4

【1061】

【化 2 7 2】



I-183

【1 0 6 2】

tert-ブチル 3-((3-((4-((3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)フェノキシ)プロピルカルバメート。0℃でNMP (2.5 mL) 中の 6 (0.25 g、0.533 mmol) および炭酸カリウム (0.138 g、1.02 mmol) の攪拌溶液に塩化アクリロイル (0.060 g、0.665 mmol) を加え、反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。反応混合物を 10% NaHCO₃ の冷攪拌溶液に滴下し、同温 (0℃) で 30 分間攪拌した。白色の固体が析出し、ブフナー漏斗に通す濾過により単離した。固体を冷水およびヘキサン洗浄し、メタノール/ジクロロメタン (50:50、10 mL) の混合物に溶解させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を冷水 (25 mL) に懸濁させ、Et₃N を加え、それを酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、I-183 (0.255 g、91.4%) を明黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.36 (s, 9H), 1.78 (五重線, J=6.4 Hz, 2H), 3.01-3.06 (m, 2H), 3.83 (t, J=6.12 Hz, 2H), 5.74 (dd, J=1.4 & 10.04 Hz, 1H), 6.24 (d, J=16.84 Hz, 1H), 6.41-6.48 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.03 (t, J=8.24 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.96 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.11 (d, J=3.56 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 10.10 (s, 1H); LCMS: m/e 523.1 (M+1)。

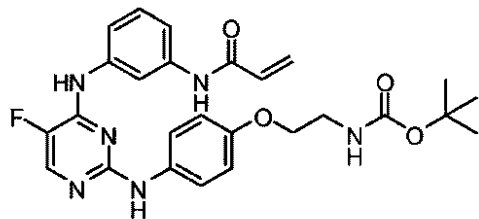
【1 0 6 3】

(実施例 6 4)

tert-ブチル 3-((4-((4-((3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)フェノキシ)プロピルカルバメート I-198 の調製

【1 0 6 4】

【化 2 7 3】



I-198

【1 0 6 5】

ステップ 2 の 4 の代わりに tert-ブチル 3-((4-アミノフェノキシ)プロピルカルバメートを使用して実施例 6 3 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.37 (s, 9H), 1.78 (五重線, J=6.36 Hz, 2H), 3.05 (q, J=6

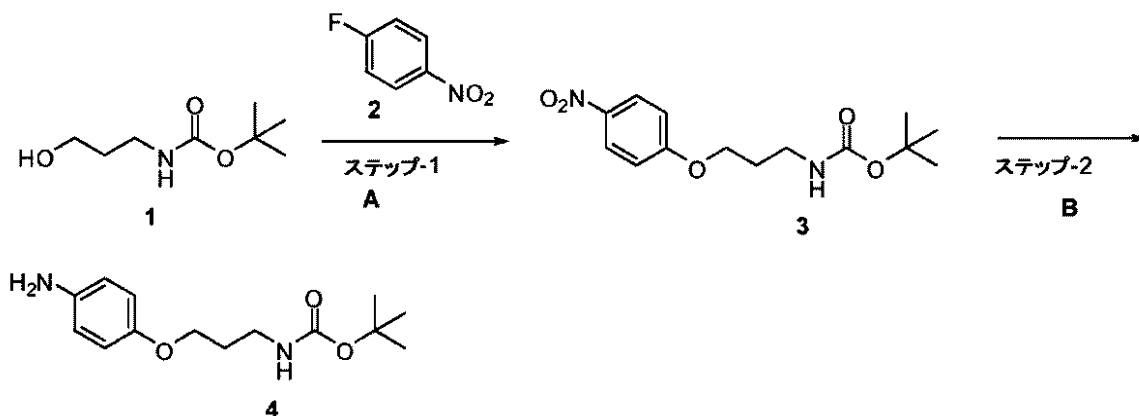
. 24 Hz, 2H), 3.86 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.75 (dd, $J=1.92$ & 10.04 Hz, 1H), 6.24 (dd, $J=1.92$ & 16.92 Hz, 1H), 6.45 (dd, $J=10.08$ & 16.92 Hz, 1H), 6.72 (d, $J=9$ Hz, 2H), 6.89 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.12$ Hz, 1H), 7.48–7.52 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.05 (d, $J=3.72$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); LCMS: m/e 523.2 ($M+1$).

【1066】

中間体 tert-ブチル 3-(4-アミノフェノキシ)プロピルカルバメートを以下に示したスキームによって調製した。

【1067】

【化274】



【1068】

A) NaH、THF、室温、16時間；B) H₂、Pd/C、EtOH、室温、16時間
ステップ-1

乾燥THF (40 mL) 中の1 (1.7 g、9.7 mmol) の攪拌溶液に0℃でNaH (0.72 g、18.0 mmol、パラフィン油中60%分散液) を加え、反応混合物を室温で15分間窒素雰囲気下で攪拌した。それに2 (2.0 g、13.87 mmol) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。それを冷水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (25 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出物を水 (2×10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮して、油状液体を得、それをヘキサンと共に摩砕して、3 (2.0 g、69.5%) を黄色の結晶固体として得た。

【1069】

ステップ-2

エタノール (30 mL) 中の3 (2.0 g、6.749 mmol) の溶液に10% Pd/C (0.4 g、20重量%) を加え、反応混合物をH₂ 雰囲気 (1.5 Kgの水素圧) 下で室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、減圧下濃縮して、4 (1.6 g、89.3%) を帯ピンク色の粘稠な油として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

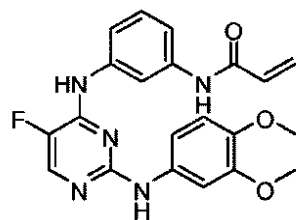
【1070】

(実施例65)

4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロ-2-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-ピリミジン I-134 の調製

【1071】

【化 2 7 5】

**I-134**

【1 0 7 2】

10

ステップ 2 の 4 の代わりに 3, 4-ジメトキシアニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.70–7.66 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.41 (m, 2H), 5.92 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 6H).

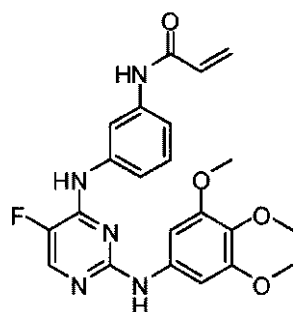
(実施例 66)

4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ピリミジン I-133 の調製

【1 0 7 3】

20

【化 2 7 6】

**I-133**

30

【1 0 7 4】

ステップ 2 の 4 の代わりに 3, 4, 5-トリメトキシアニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.0 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.45 (m, 2H), 5.90 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 9H).

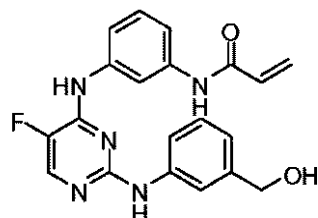
(実施例 67)

4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)フェニルアミノ)-ピリミジン I-145 の調製

40

【1 0 7 5】

【化 2 7 7】

**I-145**

【1 0 7 6】

10

ステップ 2 の 4 の代わりに 3-ヒドロキシメチルアニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 4.38 (d, J=5.6 Hz, 2H), 5.07 (t, J=5.68 Hz, 1H), 5.75 (d, J=10.84 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=16.96 Hz, 1H), 6.44 (dt, J=10.04 & 17.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.72 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.16 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.08 Hz, 1H), 7.55-7.59 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.1 (s, 1H); LCMS: m/e 378.0 (M+1)。

20

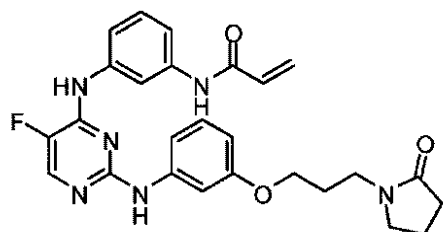
【1 0 7 7】

(実施例 68)

4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロ-2-(3-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニルアミノ)-ピリミジン I-144 の調製

【1 0 7 8】

【化 2 7 8】

**I-144**

30

【1 0 7 9】

ステップ 2 の 4 の代わりに 3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシアニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.8-1.94 (m, 4H), 2.18 (q, J=8.08 Hz, 2H), 3.26-3.40 (m, 4H), 3.80 (t, J=6 Hz, 2H), 5.74 (d, J=10.72 Hz, 1H), 6.24 (d, J=15.64 Hz, 1H), 6.41-6.80 (m, 2H), 7.04 (t, J=8.16 Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.08 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.52 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.11 (d, J=3.48 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 10.11 (s, 1H); LCMS: m/e 491 (M+1)。

40

【1 0 8 0】

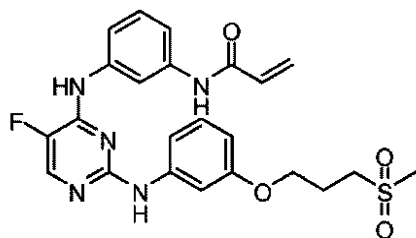
(実施例 69)

50

4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロ-2-(3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニルアミノ)-ピリミジン I-138 の調製

【1081】

【化279】



I-138

10

【1082】

ステップ-2の4の代わりに3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシアニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.05-2.15 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.22 (t, J=7.76 Hz, 2H), 3.93 (t, J=6.08 Hz, 2H), 5.74 (dd, J=1.88 & 10 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=1.8 & 16.88 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=10.16 & 16.84 Hz, 2H), 7.05 (t, J=8.16 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.11 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 10.10 (s, 1H); LCMS: m/e 484 (M+1)。

20

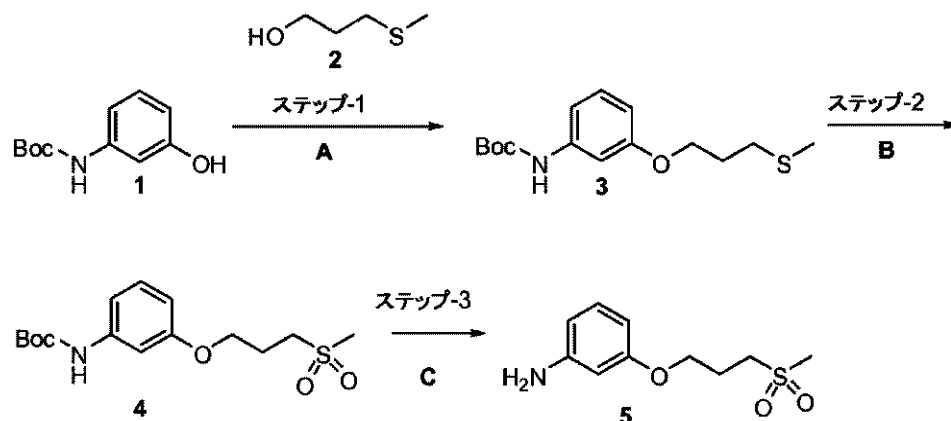
【1083】

中間体3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシアニリンを以下に示したスキームによって調製した。

【1084】

【化280】

30



40

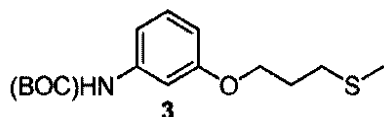
【1085】

A) DEAD、Ph₃P、Et₃N、THF、室温、1時間；B) MCPBA、CH₂Cl₂、室温、30分間；C) TFA、CH₂Cl₂、室温、1時間

ステップ-1

【1086】

【化 2 8 1】



【1 0 8 7】

THF (20 mL) 中の 2 (1.1 g、10.3 mmol) の攪拌溶液に 1 (2.18 g、10.3 mmol)、PPh₃ (2.98 g、11.3 mmol) および Et₃N (1.68 g、15 mmol) を N₂ 雰囲気下に加えた。反応混合物を 0℃まで冷却し、それに DEAD (1.98 g、11.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温にし、1 時間攪拌した。それを水でクエンチし、酢酸エチル (3×25 mL) で抽出し、合わせた EtOAc 抽出物を水およびブライン溶液で洗浄した (各 5 mL)。減圧下で濃縮した後に得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、石油エーテル/酢酸エチル、8/2)、3 (2 g、60.6%) を白色の固体として得た。

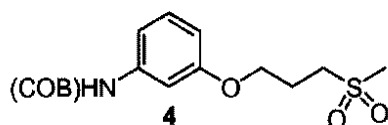
10

【1 0 8 8】

ステップー 2

【1 0 8 9】

【化 2 8 2】



20

【1 0 9 0】

CH₂Cl₂ (25 mL) 中の 3 (2 g、6.7 mmol) の攪拌溶液に -10℃で m-CPBA (4.13 g、26.7 mmol) を加えた。反応混合物を室温にし、30 分間攪拌した。それを Na₂CO₃ 溶液 (10 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (10 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120、クロロホルム/メタノール 9/1)、4 (1.05 g、68.8%) を黄色の油として得た。

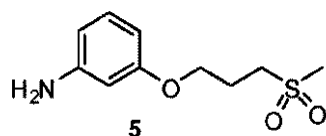
【1 0 9 1】

30

ステップー 3

【1 0 9 2】

【化 2 8 3】



【1 0 9 3】

CH₂Cl₂ (7.5 mL) 中の 4 (0.75 g、2.2 mmol) の攪拌溶液に 0℃で TFA (3 体積) を加えた。反応混合物を室温にし、それを 1 時間さらに攪拌した。それを減圧下濃縮し、NaHCO₃ 溶液 (5 mL) で塩基性化し、CH₂Cl₂ (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2 mL) およびブライン溶液 (2 mL) で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥後、濾過および減圧下濃縮して、5 (500 mg、96%) を茶色の固体として得た。

40

【1 0 9 4】

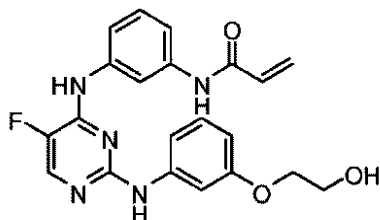
(実施例 70)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-105 の調製

【1 0 9 5】

50

【化 2 8 4】



I-105

【1 0 9 6】

10

ステップ-2 の 4 の代わりに 3-(2-ヒドロキシ)エトキシアニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.67 (dd, J=4.5 & 10 Hz, 2H), 3.85-3.87 (m, 2H), 4.83 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.75 (bd, J=10 Hz, 1H), 6.25 (d, J=15.6 Hz, 1H), 6.42-6.46 (m, 2H), 7.05 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (d, J=8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.11 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 10.11 (s, 1H); LCMS: m/e 409.9 (M+1)。

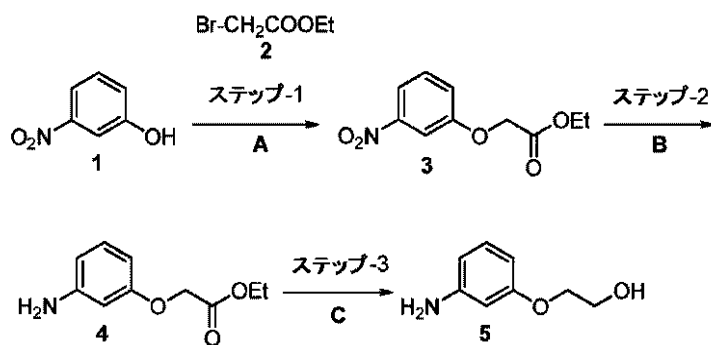
20

【1 0 9 7】

中間体 3-(2-ヒドロキシ)エトキシアニリンを以下に示したスキームによって調製した。

【1 0 9 8】

【化 2 8 5】



30

【1 0 9 9】

A) K₂CO₃、DMF、70℃、12時間；B) Pd-C、H₂、エタノール、室温、10時間；C) 1M LAH溶液、THF、-15℃、45分間。

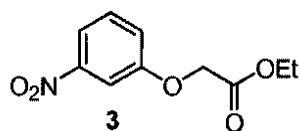
【1 1 0 0】

40

ステップ-1

【1 1 0 1】

【化 2 8 6】



【1 1 0 2】

乾燥DMF (15 mL) 中の 1 (2.0 g、14.37 mmol) および K₂CO₃ (

50

3.95 g、28.6 mmol) の攪拌溶液に 2 (2.88 g、17.25 mmol) を加え、反応物を室温 70 °C で 12 時間窒素雰囲気下で攪拌した。反応混合物を冷却し、減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル (50 mL) で希釈した。それを水 (2 × 10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、3 (2.5 g、78 %) を明茶色の液体として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

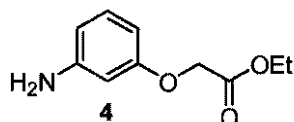
【1103】

ステップー 2

【1104】

【化287】

10



【1105】

エタノール (20 mL) 中の 3 (2.0 g、8.88 mmol) の溶液に Pd/C (0.2 g、10 重量%) を加え、反応混合物を H₂ 雰囲気 (1.0 Kg の水素圧) 下で室温で 10 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、減圧下濃縮して、4 (1.6 g、94 %) を明茶色の液体として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

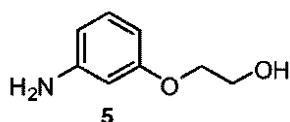
20

【1106】

ステップー 3

【1107】

【化288】



【1108】

乾燥 THF (12 mL) 中の 4 (1.2 g、6.14 mmol) の攪拌溶液に -15 °C で水素化リチウムアルミニウム (9.2 mL、9.20 mmol、THF 中 1.0 M 溶液) を N₂ 雰囲気下で加えた。反応混合物を室温にし、それを 45 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、セライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、減圧下濃縮して、A (0.9 g、95 %) を暗茶色の液体として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

30

【1109】

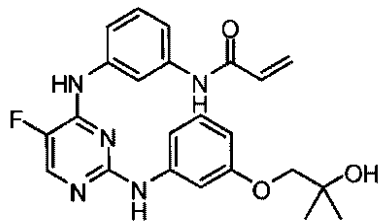
(実施例 71)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-118 の調製

40

【1110】

【化 2 8 9】

**I-118**

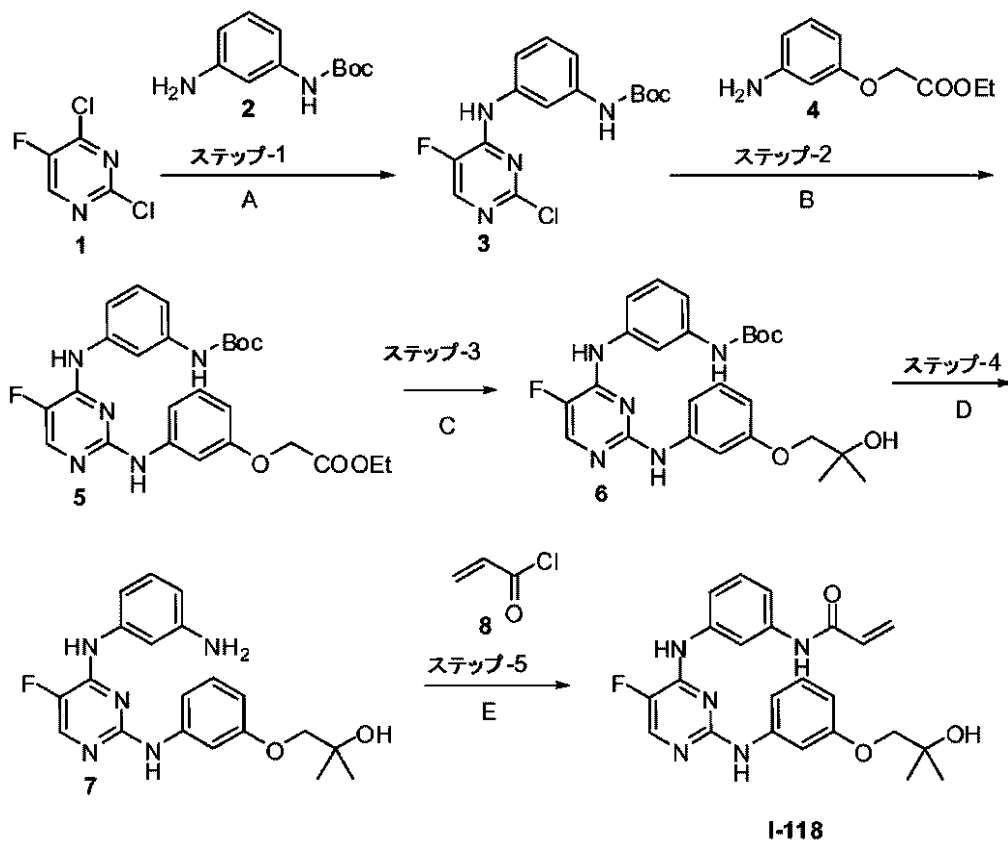
【1 1 1 1】

10

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1 1 1 2】

【化 2 9 0】



20

30

【1 1 1 3】

A) DIPEA、*n*-BuOH、110℃、16時間；B) Pd(OAc)₂、BINAP、Cs₂CO₃、トルエン、100℃、16時間；C) MeMgBr（エーテル中の3M溶液）、THF、-78℃、3時間；D) TFA、CH₂Cl₂、室温、3時間。E) K₂CO₃、NMP、室温、45分間。

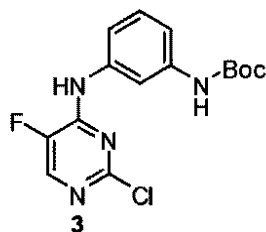
40

【1 1 1 4】

ステップー 1

【1 1 1 5】

【化 2 9 1】



【1 1 1 6】

化合物 3 を実施例 2 0 に記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って調製した。

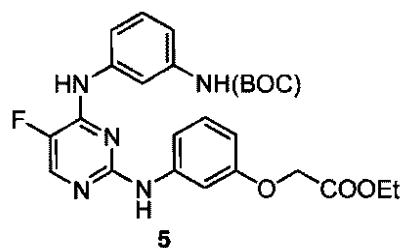
10

【1 1 1 7】

ステップー 2

【1 1 1 8】

【化 2 9 2】



20

【1 1 1 9】

脱気したトルエン (30 mL) (トルエンは N_2 で 30 分間バージした) 中の 4 (0.7 g、3.5 mmol)、3 (1.45 g、4.3 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (0.03 g、0.14 mmol)、BINAP (0.13 g、0.21 mmol) および CS_2CO_3 (2.8 g、8.7 mmol) の溶液を $100^\circ C$ で 16 時間 N_2 雰囲気下で加熱した。反応混合物を冷却し、 $EtOAc$ (15 mL) で希釈し、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO_2 、60~120、石油エーテル/酢酸エチル、6/4)、5 (700 mg、40%) を白色の固体として得た。

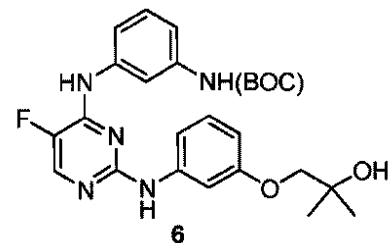
30

【1 1 2 0】

ステップー 3

【1 1 2 1】

【化 2 9 3】



40

【1 1 2 2】

THF (10 mL) 中の 5 (0.4 g、0.8 mmol) の攪拌溶液に $-78^\circ C$ で臭化メチルマグネシウム (エーテル中の 3 M 溶液、1.6 mL、4.8 mmol) を加えた。反応混合物を $-30^\circ C$ まで 3 時間かけて温め、 $-78^\circ C$ まで再び冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液 (5 mL) でクエンチした。混合物をセライト (登録商標) に通して濾過し、濾液を減圧下濃縮して、6 を淡黄色の固体 (300 mg、78%) として得、それをさらに精製することなく次のステップで用いた。

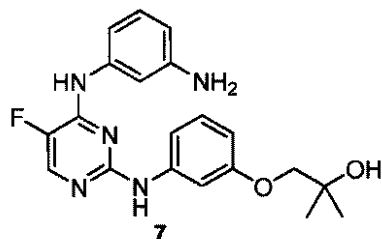
【1 1 2 3】

50

ステップー 4

【1124】

【化294】



10

【1125】

CH₂Cl₂ (7.5 mL) 中の 6 (0.2 g、0.4 mmol) の攪拌溶液に 0℃で TFA (3 体積) を加えた。反応混合物を室温にし、それを 3 時間さらに攪拌した。それを減圧下濃縮し、NaHCO₃ 溶液 (5 mL) で塩基性化し、CH₂Cl₂ (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2 mL) およびブライン溶液 (2 mL) で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥後、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120、石油エーテル/酢酸エチル、6/4)、7 (130 mg、86%) を白色の固体として得た。

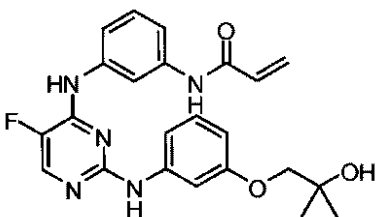
【1126】

ステップー 5

20

【1127】

【化295】



30

【1128】

0℃で NMP (1 mL) 中の 7 (0.08 g、0.2 mmol) および炭酸カリウム (0.11 g、0.8 mmol) の攪拌溶液に 8 (0.023 g、0.22 mmol) を加え、反応混合物を 0℃で 45 分間攪拌した。反応混合物を 10% NaHCO₃ の冷攪拌溶液に滴下し、同温 (0℃) で 30 分間攪拌した。析出した固体をブフナー漏斗に通す濾過により単離した。固体を冷水、ヘキサンで洗浄し、メタノール/ジクロロメタン (50:50、5 mL) の混合物に溶解させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を冷水 (10 mL) に懸濁させ、Et₃N をそれに加え、それを酢酸エチル (2×5 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水 (2 mL)、ブライン (2 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120、石油エーテル/酢酸エチル、5/5)、I-118 (35 mg、38%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD) δ ppm: 1.27 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 5.76 (dd, J=2.4 & 9.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=2 & 16.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=9.6 & 16.8 Hz, 1H), 6.54 (td, J=2 & 7.2 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.40 (d, J=8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=4 Hz, 1H), 8.07 (d, J=2 Hz, 1H); LCMS: m/e 436.2 (M-1)。

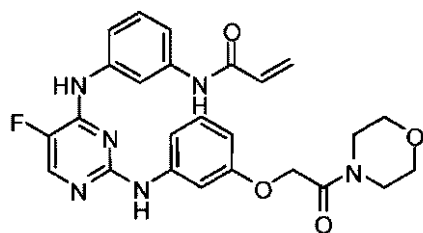
40

【1129】

50

(実施例 72)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-(2-モルホリノ-2-オキソエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-110 の調製
 【1130】
 【化296】



I-110

10

【1131】

ステップ 2 の 4 の代わりに 4-[(3-アミノフェノキシ)アセチル]-モルホリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.4-3.5 (bm, 4H), 3.5-3.6 (bm, 4H), 4.69 (s, 2H), 5.75 (dd, J=2 & 10 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=2 & 17.2 Hz, 1H), 6.42-6.49 (m, 2H), 7.05 (t, J=8 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8 Hz, 3H), 7.41 (d, J=8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.12 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); LCMS: m/e 491.0 (M-2)。

20

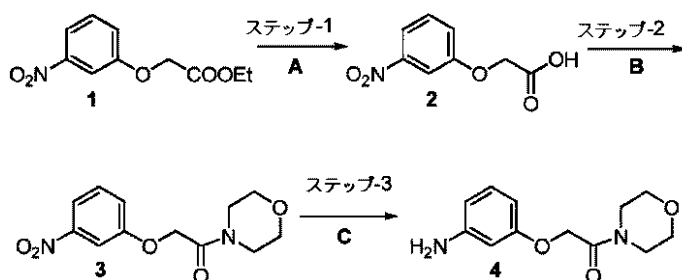
【1132】

中間体 4-[(3-アミノフェノキシ)アセチル]-モルホリンを以下に示したスキームによって調製した。

【1133】

【化297】

30



【1134】

A) LiOH、THF、MeOH、H₂O、室温、4時間；B) SOCl₂、85℃、モルホリン、0℃、30分間；C) Pd-C、H₂、酢酸エチル、室温、2時間。

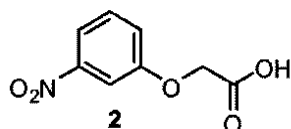
40

【1135】

ステップ 1

【1136】

【化298】



50

【1137】

メタノール／THF／水：5 mL／5 mL／5 mL中の1（1.0 g、4.44 mmol）の攪拌溶液にLiOH・水和物（0.75 g、17.76 mmol）を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。それを減圧下濃縮し、残渣を水（10 mL）で希釈し、1.0 N HCl（pH約5～6）で酸性化し、エーテル（2×20 mL）で抽出した。合わせたエーテル抽出物を水（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮して、2（0.8 g、91.43%）をオフホワイト色の固体として得た。

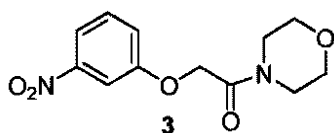
【1138】

ステップー 2

10

【1139】

【化299】



【1140】

塩化チオニル（2.0 mL、27.56 mmol）を2（0.2 g、1.014 mmol）に窒素雰囲気下で加えた。一滴のN,Nジメチルホルムアミドを混合物に加え、内容物を85℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、塩化チオニルを減圧下濃縮することにより除去した。残渣を0℃まで冷却し、モルホリン（0.5 g、5.74 mmol）をそれに少しずつ加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温にし、それを30分間攪拌し、冷却し、水（10 mL）でクエンチした。内容物をエーテル（2×10 mL）で抽出し、合わせたエーテル抽出物を水（5 mL）、ブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮して、3（0.180 g、66.67%）を黄色の固体として得た。

20

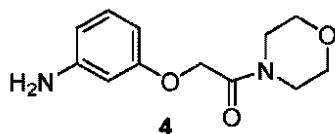
【1141】

ステップー 3

【1142】

【化300】

30



【1143】

酢酸エチル（10 mL）中の3（0.180 g、0.676 mmol）の溶液にPd/C（0.036 g、20重量%）を加え、反応混合物をH₂雰囲気（1.0 Kgの水素圧）下で室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、減圧下濃縮して、A（0.14 g、87.67%）をオフホワイト色の固体として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

40

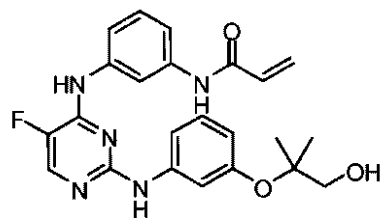
【1144】

（実施例73）

N-（3-（5-フルオロ-2-（3-（1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イルオキシ）フェニルアミノ）ピリミジン-4-イルアミノ）フェニル）アクリルアミド I-91の調製

【1145】

【化 3 0 1】



I-91

【1 1 4 6】

10

ステップ 2 の 4 の代わりに 3- (1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イルオキシ) アニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.16 (s, 6H), 3.32-3.35 (m, 2H), 4.81 (t, J=5.74 Hz, 1H), 5.74 (dd, J=1.84 & 10.04 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=1.88 & 16.96 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=10.12 & 16.96 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=2.12 & 7.96 Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.12 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.16 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.24 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.12 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); LCMS: m/e 438.0 (M+1)。

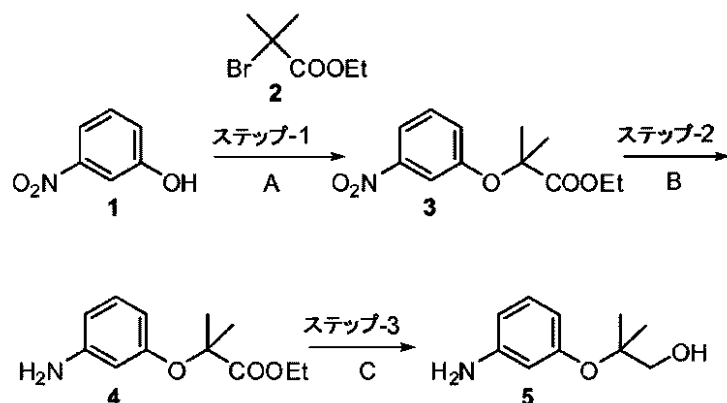
20

【1 1 4 7】

中間体 3- (1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イルオキシ) アニリンを以下に示したスキームによって調製した。

【1 1 4 8】

【化 3 0 2】



30

【1 1 4 9】

40

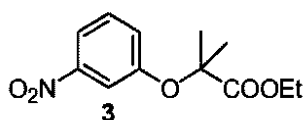
A) K₂CO₃、DMF、16 時間、室温；B) Pd/C、エタノール、5 時間、室温；C) LAH (THF 中の 1 M 溶液)、0 °C から室温、2 時間。

【1 1 5 0】

ステップ 1

【1 1 5 1】

【化 3 0 3】



50

【1152】

DMF中の1 (0.5 g、3.59 mmol) および2 (0.84 g、4.316 mmol) の溶液に K_2CO_3 (0.99 g、7.194 mmol) を加えた。室温で16時間攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、10% NaOH 溶液 (5 mL)、水 (5 mL) およびブライン溶液 (5 mL) で洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥し、次いで減圧下濃縮して、3を赤茶色の液体 (0.5 g、52%) として得た。

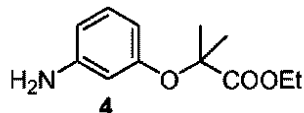
【1153】

ステップー 2

【1154】

10

【化304】



【1155】

エタノール (5 mL) 中の3 (0.45 g、1.77 mmol) の攪拌溶液にPd/C (45 mg) を加え、反応混合物を5時間水素化した (ブラダーでの圧力、約1.5 Kg)。反応混合物をセライト (登録商標) 床に通し、減圧下濃縮して、4 (0.35 g、88%) を無色の液体として得た。

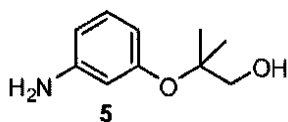
20

【1156】

ステップー 3

【1157】

【化305】



【1158】

THF (5 mL) 中の4 (0.25 g、1.15 mmol) の攪拌溶液に0℃でLAH (3.45 mL、3.35 mmol、THF中の1M溶液) を N_2 下で を加えた。反応混合物を室温にし、それを2時間攪拌した。それを飽和 Na_2SO_4 溶液 (2 mL) で注意深くクエンチし、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO_2 、60~120、石油エーテル/酢酸エチル、6/4)、5を明茶色の液体 (0.15 g、71%) として得た。

30

【1159】

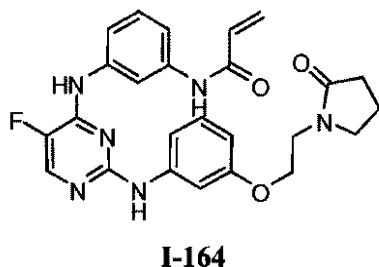
(実施例74)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-164 の調製

40

【1160】

【化306】



50

【1161】

ステップ2の4の代わりに3-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.89 (五重線, J=7.6 Hz, 2H), 2.21 (t, J=8 Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.50 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.93 (t, J=5.2 Hz, 2H), 5.75 (dd, J=2 & 10 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=2 & 16.84 Hz, 1H), 6.42-6.49 (m, 2H), 7.05 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (d, J=8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.12 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.13 (s, 1H); LCMS: m/e 475 (M-2)。

10

【1162】

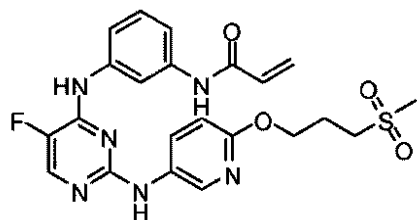
(実施例75)

N-(3-(5-フルオロ-2-(6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-80の調製

【1163】

【化307】

20



I-80

【1164】

ステップ2の4の代わりに3-アミノ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)ピリジンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.05-2.20 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.24 (t, J=7.46 Hz, 2H), 4.27 (t, J=6.32 Hz, 2H), 5.75 (dd, J=1.76 & 10 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=1.8 & 16.96 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10.04 & 16.92 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.88 Hz, 1H), 7.27 (t, J=8.08 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.08 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.99 (dd, J=2.6 & 8.76 Hz, 1H), 8.07 (d, J=3.64 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.28 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.11 (s, 1H); LCMS: m/e 486.9 (M+1)。

30

40

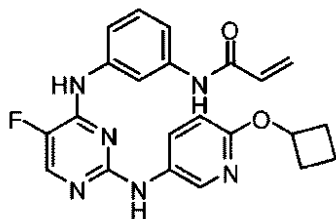
【1165】

(実施例76)

N-(3-(2-(6-シクロブトキシピリジン-3-イルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-79の調製

【1166】

【化 3 0 8】

**I-79**

【1 1 6 7】

10

ステップ 2 の 4 の代わりに 3-アミノ-6-シクロブトキシピリジンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.57-1.66 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.32-2.38 (m, 2H), 4.95-5.05 (m, 1H), 5.73-5.76 (m, 1H), 6.25 (dd, J=1.92 & 16.92 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10.08 & 16.92 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.84 Hz, 1H), 7.25 (t, J=8.04 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.84 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.94 (dd, J=2.72 & 8.88 Hz, 1H), 8.06 (d, J=3.68 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.6 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 10.1 (s, 1H); LCMS: m/e 421.2 (M+1)。

20

【1 1 6 8】

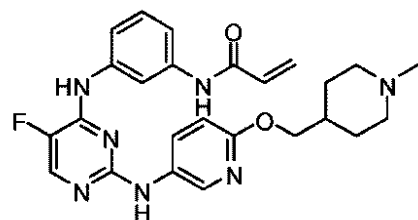
(実施例 77)

N-(3-(5-フルオロ-2-(6-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-78 の調製

【1 1 6 9】

【化 3 0 9】

30

**I-78**

【1 1 7 0】

40

ステップ 2 の 4 の代わりに 3-アミノ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシピリジンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.23-1.27 (m, 3H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.83 (t, J=11.72 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.75 (d, J=11.24 Hz, 2H), 4.0 (d, J=6.2 Hz, 2H), 5.74 (dd, J=2 & 10.04 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=1.96 & 16.92 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10.08 & 16.92 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.88 Hz, 1H), 7.27 (t, J=8.08 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.88 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.97 (dd, J=2.76 & 8.92

50

H z, 1 H), 8.07 (d, J = 3.72 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.64 Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H); LCMS: m/e 478.0 (M+1)。

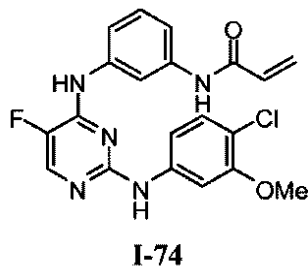
【1171】

(実施例 77)

N-(3-(5-フルオロ-2-(4-クロロ-3-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-74 の調製

【1172】

【化 310】



10

【1173】

ステップ 2 の 4 の代わりに 4-クロロ-3-メトキシアニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR

20

(DMSO-d₆) δ ppm: 3.64 (s, 3 H), 5.74 (dd, J = 2.12 & 9.96 Hz, 1 H), 6.24 (dd, J = 1.84 & 17 Hz, 1 H), 6.44 (dd, J = 10 & 16.84 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.28 (t, J = 8.08 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 2.12 & 8.68 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 7.64 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 2.04 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.12 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 3.52 Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 10.12 (s, 1 H); LCMS: m/e 414.0 (M+1)。

【1174】

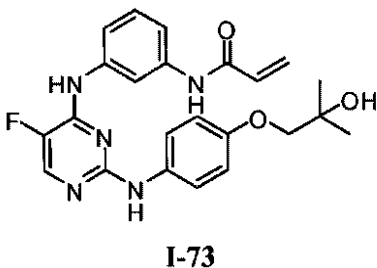
30

(実施例 78)

N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-73 の調製

【1175】

【化 311】



40

【1176】

ステップ 2 の 4 の代わりに 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)アニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (MeOD) δ ppm: 1.33 (s, 6 H), 3.75 (s, 2 H), 5.80 (dd, J = 3.28 & 10.64 Hz, 1 H), 6.39 (dd, J = 2.24 & 16.96 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J = 9.6 & 16.96 Hz, 1 H), 6.84 (td, J = 3.48 & 9

50

. 0 Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.41–7.50 (m, 4H), 7.89 (d, $J=3.88$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H); LCMS: m/e 438 ($M+1$).

【1177】

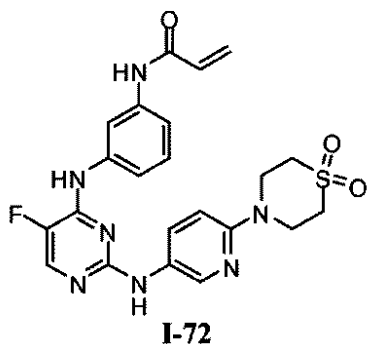
(実施例79)

N-(3-(5-フルオロ-2-(6-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-72 の調製

【1178】

【化312】

10



【1179】

20

ステップ2の4の代わりに3-アミノ-6-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)ピリジンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 3.00–3.15 (bm, 4H), 3.90–4.10 (bm, 4H), 5.76 (dd, $J=1.64$ & 10.04 Hz, 1H), 6.26 (dd, $J=1.72$ & 16.92 Hz, 1H), 6.46 (dd, $J=10.04$ & 16.88 Hz, 1H), 6.87 (d, $J=9.04$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=8.04$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.24$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.68$ Hz, 1H), 7.90–7.93 (m, 2H), 8.06 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 9.0 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); LCMS: m/e 484 ($M+1$).

30

【1180】

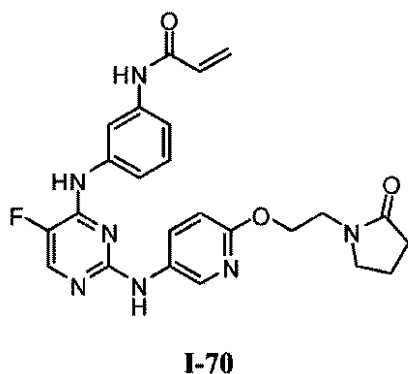
(実施例80)

N-(3-(5-フルオロ-2-(6-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-70 の調製

【1181】

【化313】

40



【1182】

50

ステップ２の４の代わりに３-アミノ-６-(２-(２-オキソピロリジン-１-イル)エトキシ)ピリジンを使用して実施例２０で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.90 (五重線, J=7.6 Hz, 2H), 2.19 (t, J=8.04 Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.88 Hz, 2H), 3.50 (t, J=5.36 Hz, 2H), 4.27 (t, J=5.48 Hz, 2H), 5.75 (d, J=10.92 Hz, 1H), 6.25 (d, J=17.04 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10.12 & 16.84 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.96 Hz, 1H), 7.27 (t, J=8.04 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.56 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.32 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.98 (dd, J=2.36 & 8.84 Hz, 1H), 8.08 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.24 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.11 (s, 1H); LCMS: m/e 478.0 (M+1)。

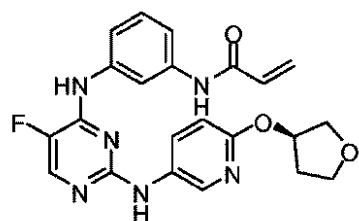
【1183】

(実施例 81)

(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-(6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-69 の調製

【1184】

【化 314】



I-69

【1185】

ステップ２の４の代わりに(R)-3-アミノ-6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)ピリジンを使用して実施例２０で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.91-1.99 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.81 (dd, J=7.90 & 15.48 Hz, 1H), 3.88 (dd, J=4.76 & 10.16 Hz, 1H), 5.38 (t, J=4.68 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=1.72 & 10.08 Hz, 1H), 6.24 (d, J=16.92 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10.16 & 16.88 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.84 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.64 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.92 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.64 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.97 (dd, J=2.6 & 8.83 Hz, 1H), 8.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.48 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 10.10 (s, 1H); LCMS: m/e 437.2 (M+1)。

【1186】

(実施例 82)

N-(3-(2-(4-クロロ-3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-55 の調製

10

20

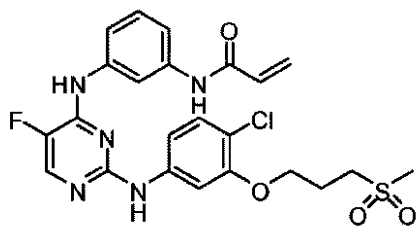
30

40

50

【1187】

【化315】



I-55

10

【1188】

ステップ2の4の代わりに4-クロロ-3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.07–2.14 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.22 (t, J=7.72 Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.08 Hz, 2H), 5.75 (dd, J=1.88 & 10.08 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=1.84 & 16.92 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=10.12 & 16.96 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.30 (t, J=8.08 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=2.2 & 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8 Hz, 1H), 7.45–7.55 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.14 (d, J=3.56 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 10.14 (s, 1H); LCMS: m/e 520.0 (M+1)。

20

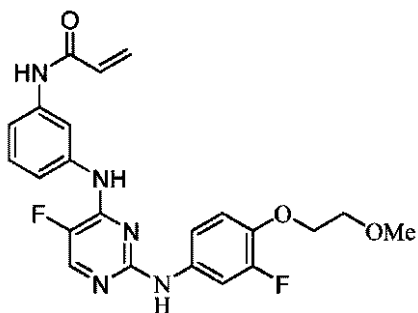
【1189】

(実施例83)

N-(3-(2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-96 の調製

【1190】

【化316】



I-96

30

【1191】

ステップ2の4の代わりに3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ ppm: 10.13 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=3.68 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H, J=2.3, 14.2 Hz), 7.47 (d, 1H, J=8.24 Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.28 Hz), 7.27 (t, 2H, J=8.0 Hz), 6.94 (t, 1H, J=9.4 Hz), 6.44 (dd, 1H, J=16.96, 10.1 Hz), 6.23 (dd, 1H, J=1.84, 16.96 Hz), 5.73 (dd, 1H, J=1.4, 10.1 Hz), 4.04 (m, 2H), 3.61 (m, 2H)

40

50

), 3.29 (s, 3H). MS m/z : 442.0 ($M+H^+$).

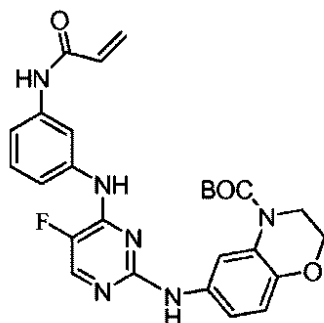
【1192】

(実施例84)

N-(3-(2-(4-tert-ブトキシカルボニル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)アミノ-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-175 の調製

【1193】

【化317】



I-175

【1194】

ステップ2の4の代わりに6-アミノ-4-tert-ブトキシカルボニル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS m/z : 507.1 ($M+H^+$)。

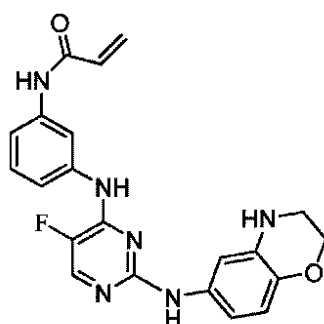
【1195】

(実施例85)

N-(3-(2-(4-tert-ブトキシカルボニル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)アミノ-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-174 の調製

【1196】

【化318】



I-174

【1197】

実施例84の生成物をジオキサン中の4N HClで室温において1時間処理し、次いで溶媒を減圧下除去することにより標題化合物を調製した。MS m/z : 407.1 ($M+H^+$)。

【1198】

(実施例86)

N-(3-(2-(4-トリフルオロアセチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)アミノ-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-143 の調製

10

20

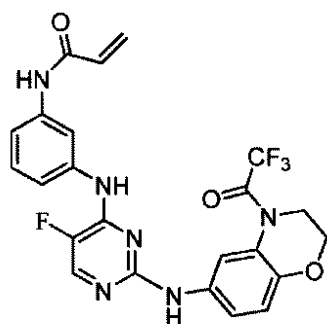
30

40

50

【1199】

【化319】

**I-143**

10

【1200】

実施例85の生成物を無水トリフルオロ酢酸で室温において1時間処理し、次いで溶媒を減圧下除去することにより標題化合物を調製した。MS m/z : 503.1 ($M+H^+$)。

【1201】

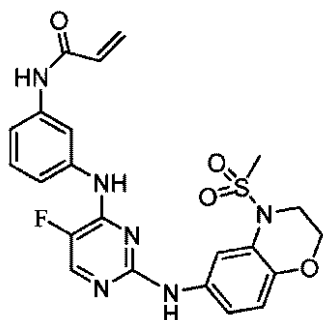
(実施例87)

N-(3-(2-(4-メチルスルホニル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)アミノ-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-140の調製

20

【1202】

【化320】

**I-140**

30

【1203】

実施例85の生成物を CH_2Cl_2 中にて塩化メシル Et_3N で0℃において30分間処理し、次いで $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下除去することにより標題化合物を調製した。MS m/z : 485.1 ($M+H^+$)。

【1204】

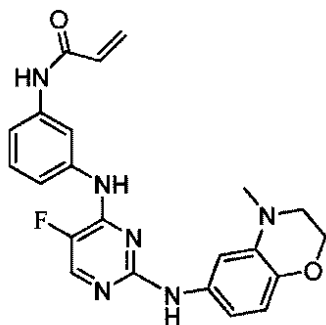
(実施例88)

N-(3-(2-(4-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)アミノ-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-126の調製

40

【1205】

【化 3 2 1】

**I-126**

10

【1 2 0 6】

ステップ 2 の 4 の代わりに 6-アミノ-4-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [1, 4] オキサジンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS m/z : 421.1 ($M+H^+$)。

【1 2 0 7】

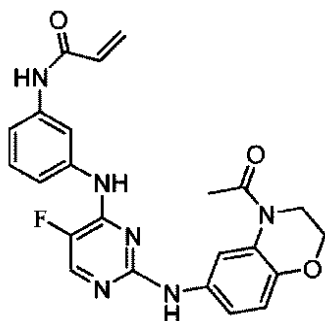
(実施例 89)

N-(3-(2-(4-アセチル-2,3-ジヒドロベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル) アミノ-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ) フェニル) アクリルアミド I-112 の調製

20

【1 2 0 8】

【化 3 2 2】

**I-112**

30

【1 2 0 9】

実施例 85 の生成物を CH_2Cl_2 中にて無水酢酸およびピリジンで室温において 1 時間処理し、次いで 1N HCl、次いで NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧下除去することにより標題化合物を調製した。MS m/z : 449.1 ($M+H^+$)。

【1 2 1 0】

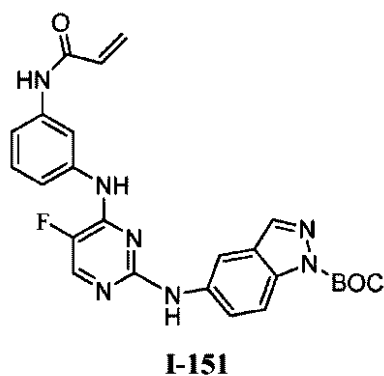
(実施例 90)

N-(3-(2-(1-tert-ブトキシカルボニル-1H-インダゾール-5-イル) アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ) フェニル) アクリルアミド I-151 の調製

40

【1 2 1 1】

【化 3 2 3】



10

【1 2 1 2】

ステップ 2 の 4 の代わりに 5-アミノ-N-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インダゾールを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS m/z : 490.2 ($M+H^+$)。

【1 2 1 3】

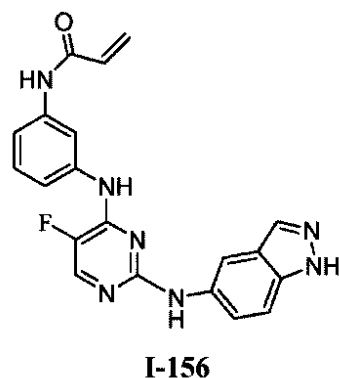
(実施例 91)

N-(3-(2-(1H-インダゾール-5-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-156 の調製

20

【1 2 1 4】

【化 3 2 4】



30

【1 2 1 5】

実施例 90 の生成物をジオキサン中の 4N HCl で室温において 1 時間処理し、次いで溶媒を減圧下除去することにより標題化合物を調製した。MS m/z : 390.1 ($M+H^+$)。

【1 2 1 6】

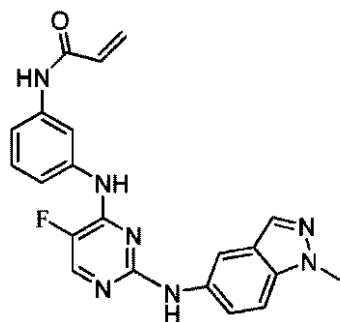
(実施例 92)

N-(3-(2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-155 の調製

40

【1 2 1 7】

【化 3 2 5】

**I-155**

10

【1 2 1 8】

ステップ 2 の 4 の代わりに 5-アミノ-1-メチル-1H-インダゾールを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS m/z : 404.2 ($M+H^+$)。

【1 2 1 9】

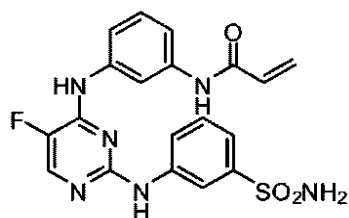
(実施例 9 3)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-160 の調製

【1 2 2 0】

20

【化 3 2 6】

**I-160**

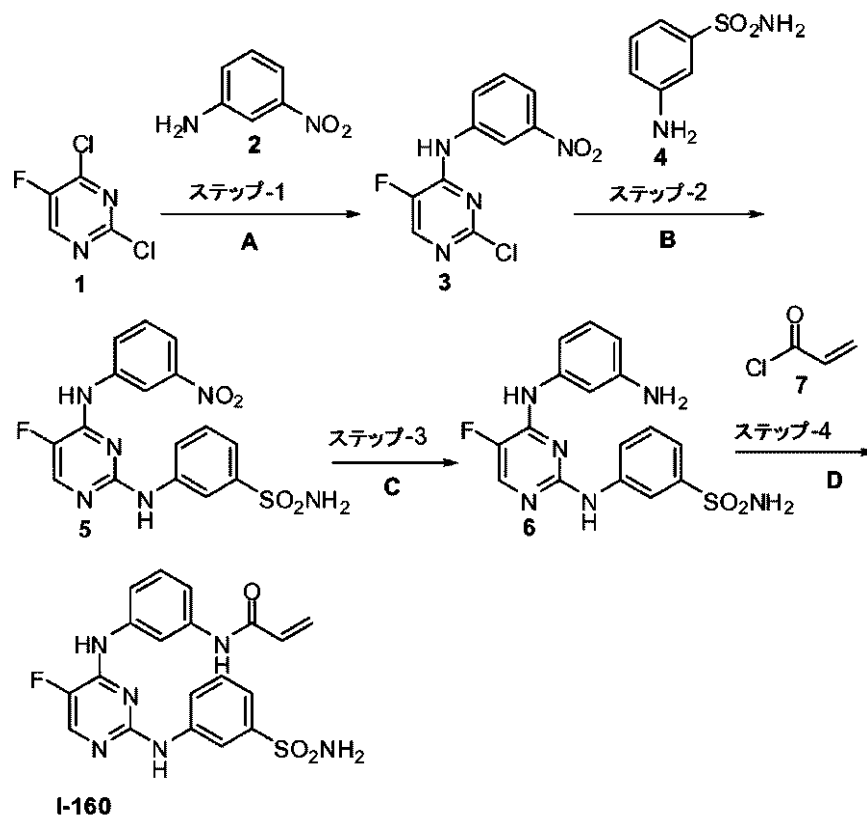
【1 2 2 1】

30

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1 2 2 2】

【化 3 2 7】



【1 2 2 3】

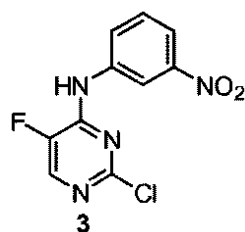
A) DIPEA、*n*-ブタノール、120℃、2時間、圧力管；B) AcOH、エタノール、90℃、16時間；C) Pd-C、H₂、エタノール、室温、3時間；D) 塩化アクリロイル、K₂CO₃、NMP、0℃、60分間。

【1 2 2 4】

ステップー 1

【1 2 2 5】

【化 3 2 8】



【1 2 2 6】

圧力管に2 (10.0 g、0.072 mol)、1 (24.1 g、0.145 mol)、*n*-BuOH (100 mL) および DIPEA (13.9 g、0.108 mol) を入れ、内容物を120℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却し、沈殿した固体をブフナー漏斗に通す濾過により単離し、冷ヘキサンで洗浄し、乾燥して、3 (12.5 g、64%) を黄色の固体として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【1 2 2 7】

ステップー 2

【1 2 2 8】

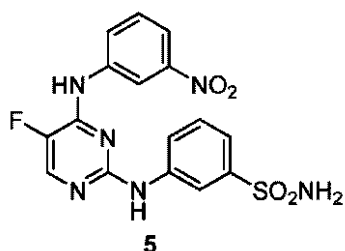
10

20

30

40

【化 3 2 9】



【1 2 2 9】

エタノール（2.5 mL）中の3（0.25 g、0.93 mmol）および4（0.16 g、0.93 mmol）の溶液に氷酢酸（0.083 g、1.39 mmol）を加え、反応混合物を圧力管中90℃で16時間攪拌した。それを冷却し、沈殿した固体をブフナー漏斗に通す濾過により単離し、冷エーテルで洗浄し、乾燥して、5（0.245 g、65%）を茶色の固体として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

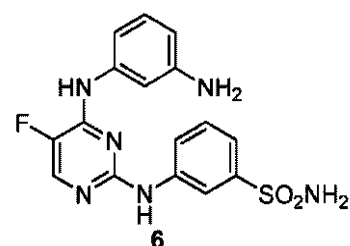
10

【1 2 3 0】

ステップー 3

【1 2 3 1】

【化 3 3 0】



20

【1 2 3 2】

5（0.1 g、0.24 mmol）の溶液に10% Pd/C（0.2 g、20重量%）を加え、反応混合物をH₂雰囲気（1.5 Kgの水素圧）下で室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、減圧下濃縮して、6（0.076 g、82%）を茶色の固体として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

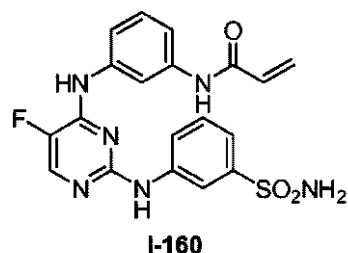
30

【1 2 3 3】

ステップー 4

【1 2 3 4】

【化 3 3 1】



40

【1 2 3 5】

0℃でNMP（0.7 mL）中の6（0.07 g、0.18 mmol）および炭酸カリウム（0.051 g、0.37 mmol）の攪拌溶液に塩化アクリロイル（0.021 g、0.23 mmol）を加え、反応混合物を0℃で60分間攪拌した。反応混合物を10% NaHCO₃の冷攪拌溶液に滴下し、同温（0℃）で30分間維持した。析出した固体をブフナー漏斗に通す濾過により単離した。固体を冷水およびヘキサン洗浄し、メタノー

50

ル／ジクロロメタン（５０：５０、５ｍＬ）の混合物に溶解させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を冷水（１０ｍＬ）に懸濁させ、 Et_3N をそれに加え、それを酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水（５ｍＬ）、ブライン（５ｍＬ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮して、残渣を得た。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（中性 Al_2O_3 、 MeOH ／クロロホルム：３／９）、**I-160**（０．０２８ｇ、３５％）を明茶色の固体として得た。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm： ５．７５（dd， $J=1.68$ & 10.24 Hz，１H），６．２５（dd， $J=1.8$ & 17 Hz，１H），６．４３（dd， $J=10$ & 16.92 Hz，１H），７．２７－７．３５（m，５H），７．４０（d， $J=8$ Hz，１H），７．６０（d， $J=8.16$ Hz，１H），７．９２（s，１H），７．９５－８．０５（m，１H），８．０７（s，１H），８．１４（d， $J=3.52$ Hz，１H），９．５０（s，２H），１０．１２（s，１H）；LCMS： m/e ４２８．９（ $M+1$ ）。

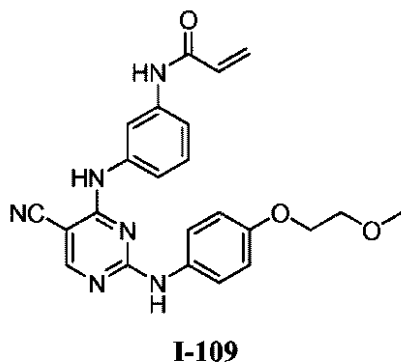
【１２３６】

（実施例９４）

N－（３－（５－シアノ－２－（４－（２－メトキシエトキシ）フェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）フェニル）アクリルアミド**I-109**の調製

【１２３７】

【化３３２】

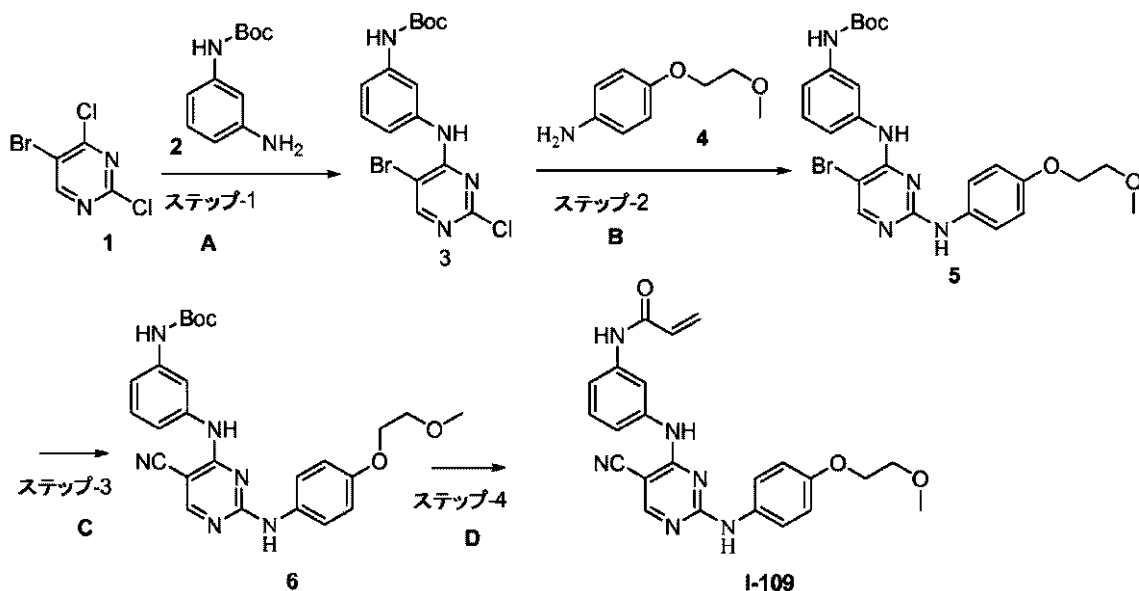


【１２３８】

標題化合物を以下に記載した通りのステップおよび中間体に従って調製した。

【１２３９】

【化３３３】



【1240】

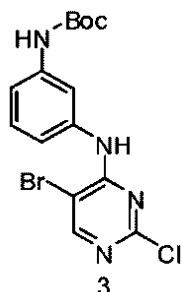
A) DMA、 K_2CO_3 、室温、10時間、圧力管；B) PTSA、ジオキサン、100℃、2時間；C) $Zn(CN)_2$ 、 Ph_3P 、DMF、120℃、12時間；D) 4N HCl、ジオキサン、室温、1時間；次いで塩化アクリロイル、 Et_3N 、DCM、-10℃、10分間。

【1241】

ステップー1

【1242】

【化334】



10

【1243】

DMA (3 mL) 中の5-ブromo-2,4-ジクロロピリミジン (0.45 g、2.0 mmol) およびtert-ブチル3-アミノフェニルカルバメート (0.44 g、2.1 mmol) の溶液に K_2CO_3 (0.55 g、4.0 mmol) を加えた。懸濁液を10時間攪拌した。水 (10 mL) を加え、沈殿を濾集した。固体をエーテルで洗浄し、乾燥して、0.8 g の化合物3を得た。MS: m/e = 399.1, 401.2 (M+1)。

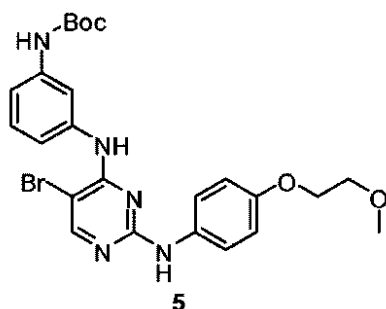
20

【1244】

ステップー2

【1245】

【化335】



30

【1246】

ジオキサン 8 mL 中の化合物3 (400 mg、1.0 mmol) および4-(2-メトキシエトキシ)アニリン (0.2 g、1.2 mmol) の溶液に4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物 (0.15 g、0.8 mmol) を加えた。混合物を100℃で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル 30 mL に溶解させ、 $NaHCO_3$ 水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒除去後、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた (ヘキサン: EtOAc = 1:1)。0.40 g の標題化合物5を得た: MS m/z: 530.1, 532.1 (M+H⁺)。

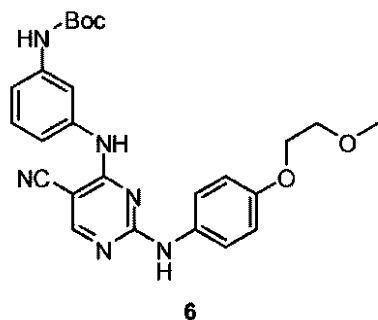
40

【1247】

ステップー3

【1248】

【化 3 3 6】



10

【1 2 4 9】

3 ml の DMF 中の $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.24 g、2.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (60 mg、0.05 mmol) の懸濁液に 5 (0.25 g、0.5 mmol) を加えた。混合物を脱気し、アルゴン下で密封し、120 °C で 12 時間加熱した。水 (10 mL) を加え、沈殿を濾集した。固体をエーテルで洗浄し、乾燥して、0.2 g の化合物 6 を得た。MS : $m/e = 477.1$ ($M+1$)。

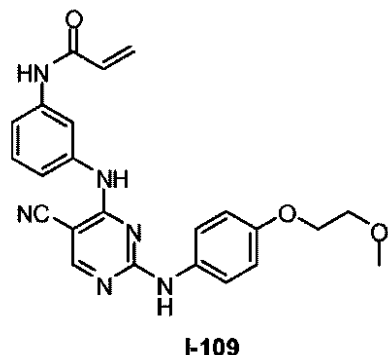
【1 2 5 0】

ステップー 4

【1 2 5 1】

【化 3 3 7】

20



30

【1 2 5 2】

化合物 6 (0.10 g、0.21 mmol) をジオキサン中の 4 N HCl (2 mL) に溶解させた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒除去後、5 mL の DCM を注ぎ入れ、次いで蒸発乾固した。DCM の添加、次いで蒸発のこのプロセスを 3 回繰り返して残渣固体を得、それを次のステップに直接使用した：MS $m/z : 377.0$ ($M+H^+$)。

【1 2 5 3】

ジクロロメタン 2 mL 中の、上で得られた中間体、トリエチルアミン (0.1 mL、0.8 mmol) の溶液に -10 °C で塩化アクリロイル (19 mg、0.21 mmol) を加えた。反応物を -10 °C で 10 分間攪拌し、 NaHCO_3 水溶液でクエンチした。酢酸エチル (10 mL) を加え、 NaHCO_3 水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒除去後、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて (ヘキサン : EtOAc = 1 : 2)、30 mg の標題化合物を得た。MS $m/z : 431.1$ ($M+H^+$)。

40

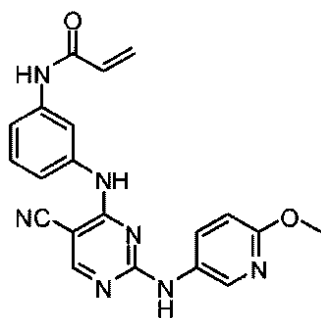
【1 2 5 4】

(実施例 95)

N-(3-(5-シアノ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-173 の調製

【1 2 5 5】

【化 3 3 8】

**I-173**

10

【1 2 5 6】

ステップ 2 の 4 の代わりに 3-アミノ-6-メトキシピリジンを使用して実施例 9 4 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS m/z : 388.2 ($M+H^+$)。

【1 2 5 7】

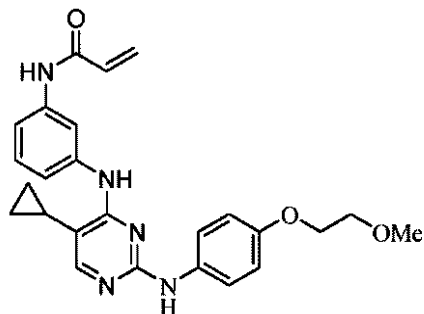
(実施例 9 6)

N-(3-(5-シクロプロピル-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-139 の調製

【1 2 5 8】

20

【化 3 3 9】

**I-139**

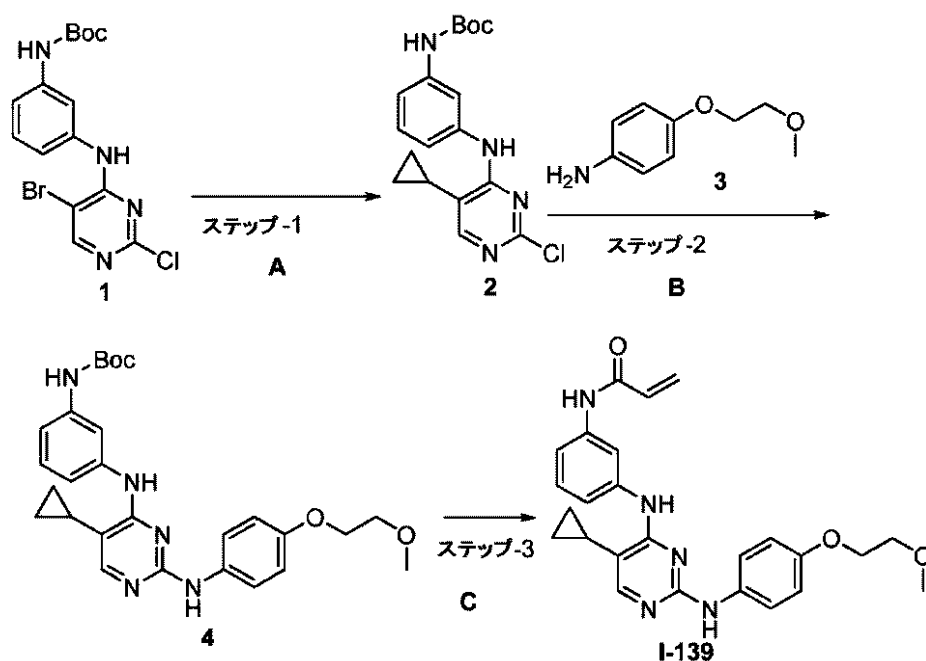
30

【1 2 5 9】

標題化合物を以下に記載した通りのステップおよび中間体に従って調製した。

【1 2 6 0】

【化 3 4 0】



10

20

【1 2 6 1】

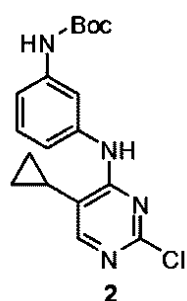
A) カリウムシクロプロピルトリフルオロボレート、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、キサントホス (Xanphos)、 $\text{Cs}_2(\text{CO}_3)$ 、トルエン、 100°C 、12時間；B) PTSA、ジオキサン、 100°C 、2時間；C) $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 、 Ph_3P 、DMF、 120°C 、12時間；D) 4N HCl 、ジオキサン、室温、1時間；次いで塩化アクリロイル、 Et_3N 、DCM、 -10°C 、10分間。

【1 2 6 2】

ステップー 1

【1 2 6 3】

【化 3 4 1】



30

40

【1 2 6 4】

カリウムシクロプロピルトリフルオロボレート (0.4 g、3.0 mmol)、化合物 1 (1.0 g、2.5 mmol)、酢酸パラジウム (34 mg、0.15 mmol)、キサントホス (0.17 g、0.3 mmol) および Cs_2CO_3 (2.4 g、7.5 mmol) をトルエン 25 ml および水 5 ml に懸濁させた。混合物を脱気し、アルゴン下で密封し、 100°C で 12 時間加熱した。酢酸エチル 50 ml を加え、 NaHCO_3 水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒除去後、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた (ヘキサン： EtOAc = 3 : 2)。0.54 g の標題化合物 2 を得た：MS m/z : 361.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

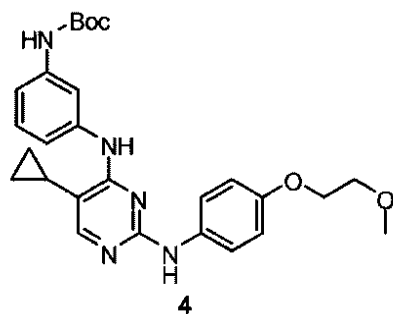
【1 2 6 5】

50

ステップー 2

【 1 2 6 6 】

【 化 3 4 2 】



10

【 1 2 6 7 】

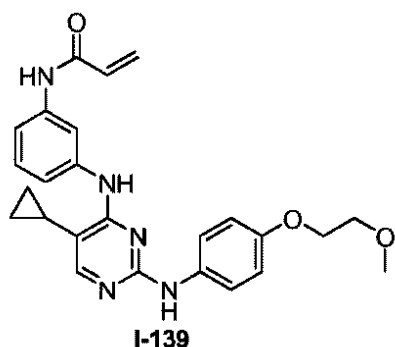
実施例 9 4 のステップー 2 で記載の手順に従って、化合物 2 および 3 から化合物 4 を調製した。MS m/z : 492. 2 ($M+H^+$)。

【 1 2 6 8 】

ステップー 3

【 1 2 6 9 】

【 化 3 4 3 】



20

【 1 2 7 0 】

実施例 9 4 のステップー 4 で記載の手順に従って、化合物 4 から標題化合物 I - 1 3 9 を調製した。MS m/z : 446. 1 ($M+H^+$)。

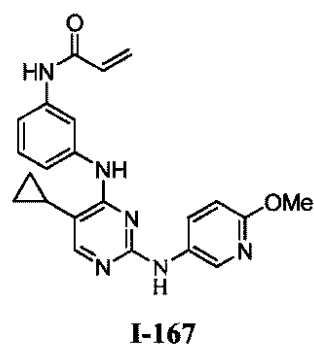
【 1 2 7 1 】

(実施例 9 7)

N - (3 - (5 - シクロプロピル - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド I - 1 6 7 の調製

【 1 2 7 2 】

【 化 3 4 4 】



40

【 1 2 7 3 】

ステップー 2 の 3 の代わりに 3 - アミノ - 6 - メトキシピリジンを使用して実施例 9 6

50

で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS m/z : 403.2 ($M+H^+$)。

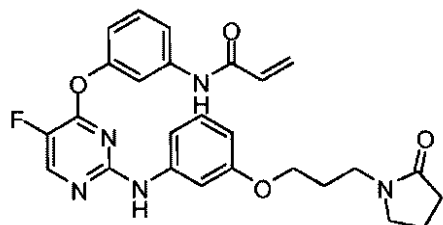
【1274】

(実施例98)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド I-162の調製

【1275】

【化345】



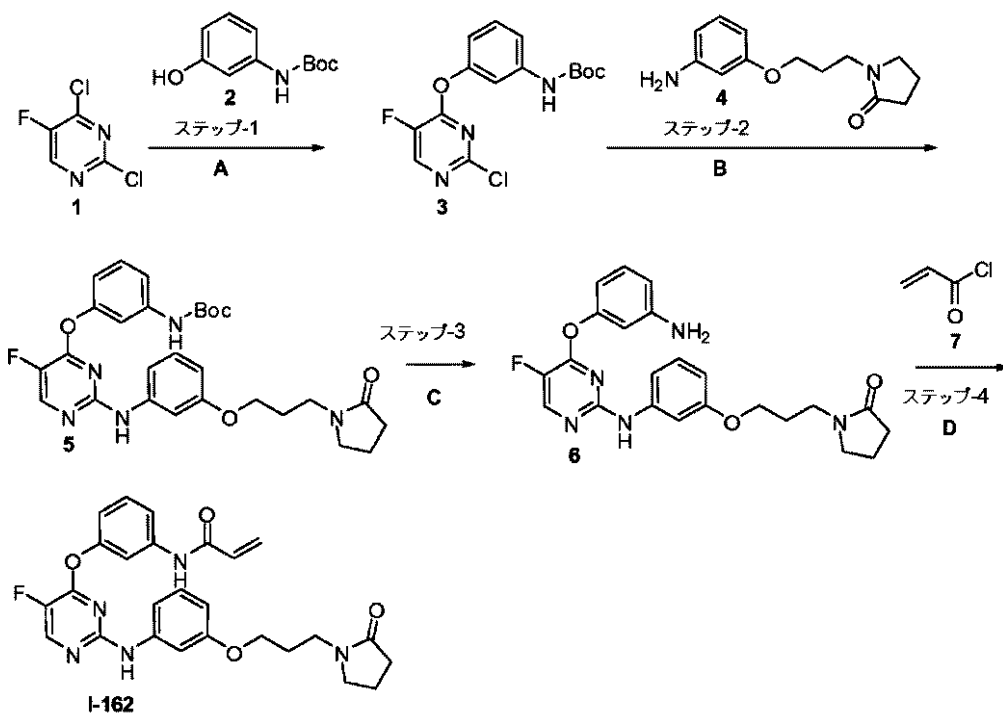
I-162

【1276】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1277】

【化346】



I-162

【1278】

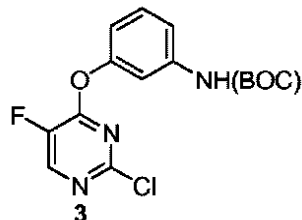
A) DIPEA、 n -BuOH、110℃、16時間；B) $Pd(OAc)_2$ 、BINAP、 Cs_2CO_3 、トルエン、100℃、16時間；C) TFA、 CH_2Cl_2 、室温、2時間；D) K_2CO_3 、NMP、室温、45分間。

【1279】

ステップー1

【1280】

【化 3 4 7】



【1 2 8 1】

圧力管に 2 (2.0 g、9.61 mmol)、1 (3.21 g、19.23 mmol)、*n*-BuOH (30 mL) および DIPEA (1.86 g、14.42 mmol) を入れ、内容物を 110℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、減圧下濃縮し、水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して残渣を得た。それをヘキサンと共に摩砕して、3 (2.5 g、96%) を黄色の固体として得た。

10

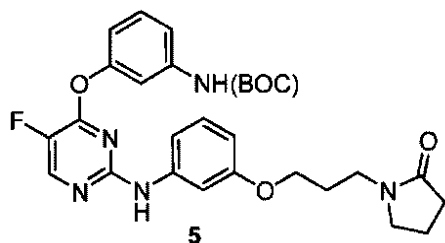
【1 2 8 2】

ステップー 2

【1 2 8 3】

【化 3 4 8】

20



【1 2 8 4】

トルエン (15 mL) 中の 3 (0.36 g、1.1 mmol) の溶液に 3-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシアニリン) 4 (0.25 g、1.1 mmol)、次いで BINAP (0.031 g、0.05 mmol)、酢酸パラジウム (0.0022 g、0.01 mmol)、および Cs₂CO₃ (0.82 g、2.5 mmol) を加えた。反応混合物を攪拌し、N₂ をそれに 15 分間バブリングした。それを 100℃ で 8 時間 N₂ 雰囲気下で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60 ~ 120、3% メタノール/クロロホルム：3/97 中で溶出した生成物)、5 (0.3 g、60%) を黄色の固体として得た。

30

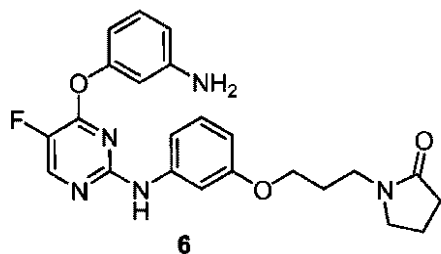
【1 2 8 5】

ステップー 3

【1 2 8 6】

【化 3 4 9】

40



50

【1287】

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の5 (0.25 g、0.46 mmol) の攪拌溶液に0℃でTFA (1.0 mL) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を室温にし、この温度で2時間攪拌した。粗製反応混合物を氷冷水 (10 mL) に注ぎ入れ、重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチル (3×15 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水 (15 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、6 (0.130 g、65%) を黄色の固体として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用了。

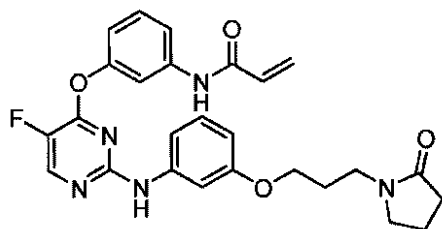
【1288】

ステップー 4

10

【1289】

【化350】



I-162

20

【1290】

0℃でNMP (1.2 mL) 中の6 (0.08 g、0.18 mmol) および炭酸カリウム (0.124 g、0.9 mmol) の攪拌溶液に塩化アクリロイル (0.020 g、0.22 mmol) を加え、反応混合物を0℃で45分間攪拌した。反応混合物を10% NaHCO₃ の冷攪拌溶液に滴下し、同温 (0℃) で30分間攪拌した。析出した固体をブフナー漏斗に通す濾過により単離した。固体を冷水、ヘキサンで洗浄し、メタノール/ジクロロメタン (50:50、5 mL) の混合物に溶解させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を冷水 (10 mL) に懸濁させ、Et₃Nをそれに加え、それを酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、I-162 (0.050 mg、56%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.81–1.91 (m, 4H), 2.19 (t, J=7.84 Hz, 2H), 3.26–3.35 (m, 4H), 3.73 (t, J=6.04 Hz, 2H), 5.76 (dd, J=1.92 & 10.04 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=1.88 & 16.9 Hz, 1H), 6.38–6.45 (m, 2H), 6.93 (t, J=8.12 Hz, 1H), 7.02–7.04 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.43 (t, J=8.16 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.24 Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.88 Hz, 1H), 9.56 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); LCMS: m/e 490.0 (M-2)。

30

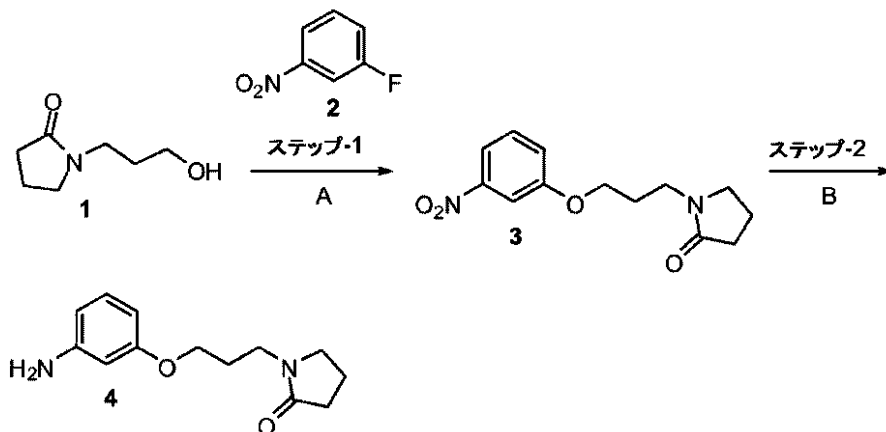
40

【1291】

中間体3-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシアニリン4を以下のスキームに従って調製した。

【1292】

【化 3 5 1】



10

【1 2 9 3】

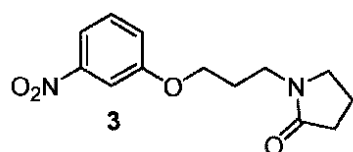
A) NaH、DMF、室温、16時間；B) SnCl₂、濃HCl、50℃、2時間。

【1 2 9 4】

ステップー 1

【1 2 9 5】

【化 3 5 2】



20

【1 2 9 6】

DMF (10 mL) 中の NaH (1.0 g、20.94 mmol) の攪拌溶液に 0℃で 1 (2.0 g、13.96 mmol) を加えた。反応混合物を室温にし、それを 30 分間攪拌した。反応混合物に 2 (1.96 g、13.96 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル (20 mL) で希釈した。それを水 (2×5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して、粗製 3 (2 g、55.5%) を得、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

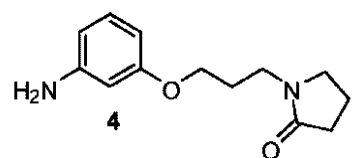
30

【1 2 9 7】

ステップー 2

【1 2 9 8】

【化 3 5 3】



40

【1 2 9 9】

濃 HCl (20 mL) 中の 3 (2 g、7.57 mmol) の攪拌溶液に SnCl₂ (7.5 g、34.06 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を 50℃で 2 時間攪拌し、冷却し、NaHCO₃ で塩基性化した。それを酢酸エチル (3×25 mL) で抽出し、水 (5 mL)、ブライン溶液 (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。濾過後、減圧下濃縮して、4 (1.65 g、93%) を暗茶色の固体を得、それをそのまま次のステップで使用した。

【1 3 0 0】

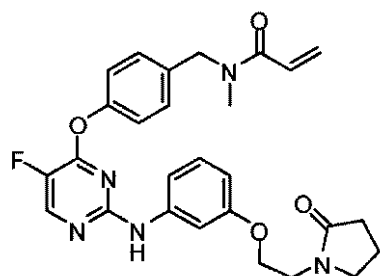
(実施例 99)

50

N-(4-(5-フルオロ-2-(3-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンジル)-N-メチルアクリルアミド I-146 の調製

【1301】

【化354】



I-146

【1302】

ステップ1の2の代わりに(4-ヒドロキシベンジル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチルエステルおよびステップ2の4の代わりに3-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシアニリン)を使用して実施例98で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.03 (五重線, J=7.4 Hz, 2H), 2.39 (t, J=8 Hz, 2H), 3.07 & 3.06 (s, 全体で3H), 3.57 (t, J=6.96 Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.08 Hz, 2H), 4.03-4.04 (bd, J=4.96 Hz, 2H), 4.67 & 4.72 (s, 全体で2H), 5.70-5.85 (m, 1H), 6.43 (d, J=16.72 Hz, 1H), 6.50 (d, J=5.72 Hz, 1H), 6.60-6.75 (m, 1H), 6.89-6.96 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.44 Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.36 Hz, 1H); LCMS: m/e 506.2 (M+1)。

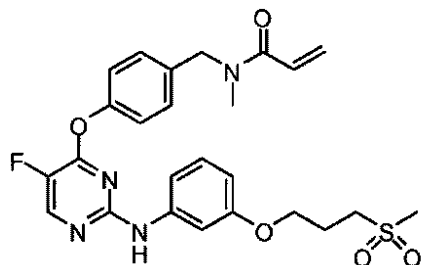
【1303】

(実施例100)

N-(4-(5-フルオロ-2-(3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンジル)-N-メチルアクリルアミド I-136 の調製

【1304】

【化355】



I-136

【1305】

ステップ1の2の代わりに(4-ヒドロキシベンジル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチルエステルおよびステップ2の4の代わりに3-(3-(3-メチルスルホニル)プロポキシアニリン)を使用して実施例98で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.25-2.40 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3

10

20

30

40

50

. 20-3.30 (m, 2H), 3.98-4.05 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 5.7-5.82 (m, 1H), 6.43 (dd, $J=1.96$ & 16.96 Hz, 1H), 6.49-6.53 (m, 1H), 6.6-6.75 (m, 1H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.36 (d, $J=8.36$ Hz, 1H), 8.21 (bd, $J=2.52$ Hz, 1H); LCMS: m/e 515.0 ($M+1$).

【1306】

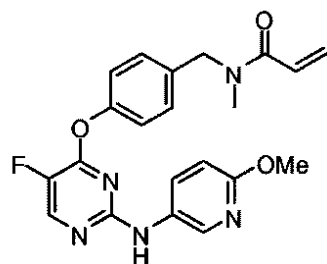
(実施例101)

N-(4-(5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンジル)-N-メチルアクリルアミド I-117 の調製

10

【1307】

【化356】



I-117

20

【1308】

ステップ1の2の代わりに(4-ヒドロキシベンジル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチルエステルおよびステップ2の4の代わりに6-メトキシ-3-アミノピリジンを使用して実施例98で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.92 & 3.07 (s, 全体で3H), 3.76 (s, 3H), 4.62 & 4.74 (s, 全体で2H), 5.69 & 5.75 (dd, $J=1.6$ & 10.4 Hz, 全体で1H), 6.20 (dd, $J=1.2$ & 16.4 Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.82-6.90 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 4H), 7.71 (bd, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.44 (bd, $J=2.8$ Hz, 1H), 9.48 (s, 1H); LCMS: m/e 410 ($M+1$).

30

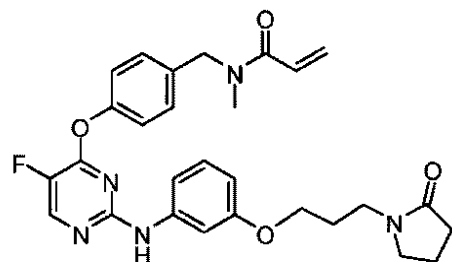
【1309】

(実施例102)

N-(4-(5-フルオロ-2-(3-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンジル)-N-メチルアクリルアミド I-111 の調製

【1310】

【化357】



I-111

40

50

【1311】

ステップ1の2の代わりに(4-ヒドロキシベンジル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチルエステルおよびステップ2の4の代わりに3-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ)アニリンを使用して実施例98で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.80-2.6 (m, 4H), 2.20 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.92 & 3.06 (s, 全体で3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.75-3.90 (m, 2H), 4.62 & 4.73 (s, 全体で2H), 5.65-5.77 (m, 1H), 6.20 (dd, J=2.4 & 16.8 Hz, 1H), 6.24 (bd, J=8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=10.4 & 16.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J=8 Hz, 1H), 7.08 (t, J=8 Hz, 2H), 7.28-7.36 (m, 4H), 8.48 (d, J=2.8 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H); LCMS: m/e 520.2 (M+1)。

10

【1312】

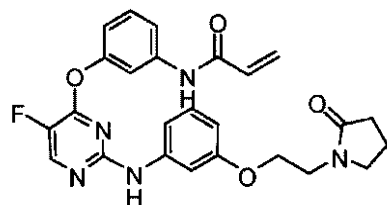
(実施例103)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド I-184の調製

【1313】

20

【化358】



I-184

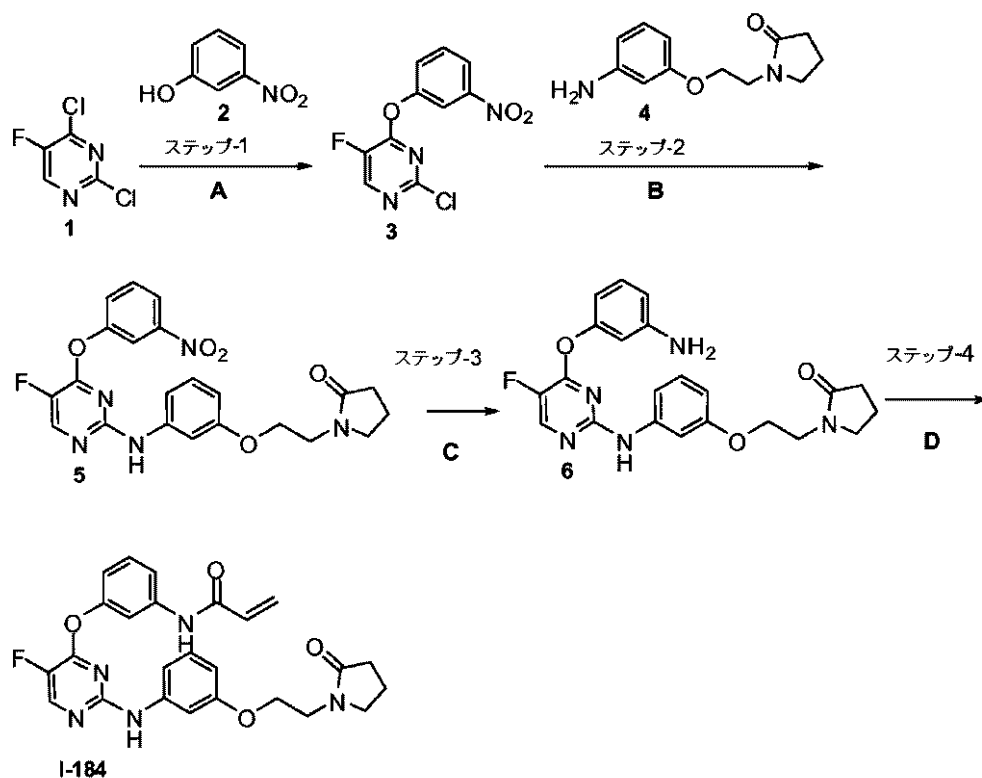
【1314】

30

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1315】

【化 3 5 9】



【1 3 1 6】

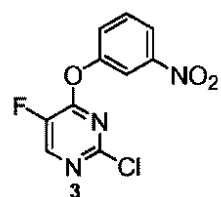
A)) K_2CO_3 、DMF、室温、16時間；B) $Pd(OAc)_2$ 、BINAP、 Cs_2CO_3 、トルエン、 $100^\circ C$ 、8時間；C) $Pd-C$ 、 H_2 、メタノール、室温、16時間。D)) 塩化アクリロイル、 K_2CO_3 、NMP、 $0^\circ C$ 、30分間。

【1 3 1 7】

ステップー 1

【1 3 1 8】

【化 3 6 0】



【1 3 1 9】

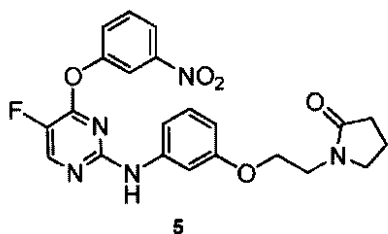
乾燥DMF (300 mL) 中の1 (24 g、143.7 mmol) および K_2CO_3 (20 g、143.6 mmol) の攪拌溶液に2 (10 g、71.8 mmol) を加え、反応混合物を室温で16時間窒素雰囲気下で攪拌した。それを冷却し、水 (600 mL) でクエンチした。析出した白色の固体をブフナー漏斗に通す濾過によって単離し、真空乾燥して、3 (13 g、68%) を白色の固体として得た。

【1 3 2 0】

ステップー 2

【1 3 2 1】

【化 3 6 1】



【1 3 2 2】

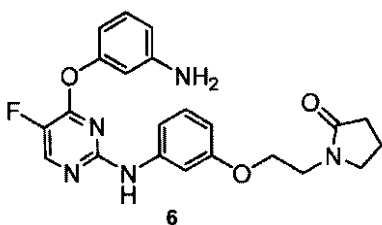
トルエン（30 mL）中の 3（0.9 g、3.3 mmol）の溶液に 4（950 mg、4.3 mmol）、次いで BINAP（0.12 g、0.19 mmol）、酢酸パラジウム（0.02 g、0.09 mmol）、および Cs_2CO_3 （2.7 g、8.2 mmol）を加えた。反応混合物を攪拌し、 N_2 をそれに15分間バブリングした。次いでそれを100℃で8時間 N_2 雰囲気下で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（60 mL）で希釈し、水（35 mL）、ブライン（35 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーで精製して（ SiO_2 、60～120、メタノール／クロロホルム：8／92中で溶出した生成物）、5（0.50 g、33%）を白色の固体として得た。

【1 3 2 3】

ステップー 3

【1 3 2 4】

【化 3 6 2】



【1 3 2 5】

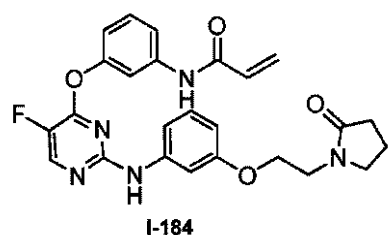
メタノール（50 mL）中の 5（0.5 g、1.1 mmol）の溶液に10% Pd/C（0.05 g、10重量%）を加え、反応混合物を H_2 雰囲気（1.5 Kgの水素圧）下で室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、減圧下濃縮して、6（0.3 g、65%）を無色の粘稠な液体として得た。

【1 3 2 6】

ステップー 4

【1 3 2 7】

【化 3 6 3】



【1 3 2 8】

0℃でNMP（2.5 mL）中の 6（0.21 g、0.5 mmol）および炭酸カリウム（0.27 g、2.0 mmol）の攪拌溶液に塩化アクリロイル（0.053 g、0.6 mmol）を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を10% NaHCO_3 の冷攪拌溶液に滴下し、同温（0℃）で30分間攪拌した。析出した白色の固体を

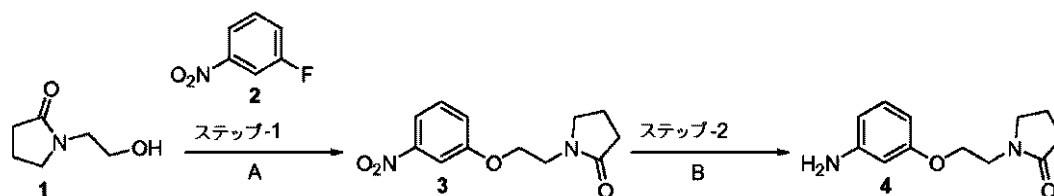
ブフナー漏斗に通す濾過により単離した。固体を冷水およびヘキサン洗浄し、メタノール／ジクロロメタン（５０：５０、１０ｍＬ）の混合物に溶解させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を冷水（２５ｍＬ）に懸濁させ、 Et_3N をそれに加え、それを酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水（５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮して、 $\text{I}-184$ （０．１５０ｇ、６５％）を白色の固体として得た。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm：１．８９（五重線、 $J=7.2$ Hz，２Ｈ），２．２１（ t ， $J=7.6$ Hz，２Ｈ），３．３９（ t ， $J=7.2$ Hz，２Ｈ），３．４９（ t ， $J=5.2$ Hz，２Ｈ），３．８７（ t ， $J=5.6$ Hz，２Ｈ），５．７７（ dd ， $J=1.6$ & １０．４ Hz，１Ｈ），６．２６（ dd ， $J=1.6$ & １７．２ Hz，１Ｈ），６．３９－６．４６（ m ，２Ｈ），６．９５（ t ， $J=8.4$ Hz，１Ｈ），７．０３－７．１２（ m ，３Ｈ），７．４４（ t ， $J=8.4$ Hz，１Ｈ），７．５６（ d ， $J=8.4$ Hz，１Ｈ），７．７０（ s ，１Ｈ），８．５１（ d ， $J=2.8$ Hz，１Ｈ），９．５６（ s ，１Ｈ），１０．３５（ s ，１Ｈ）；LCMS： m/e ４７８（ $M+1$ ）。

【１３２９】

中間体３－（２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシアニリン４を以下のスキームに従って調製した。

【１３３０】

【化３６４】



【１３３１】

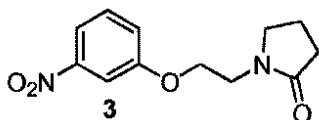
A) NaH 、 THF 、室温、１６時間；B) $\text{Pd}-\text{C}$ 、 H_2 、メタノール、室温、１６時間。

【１３３２】

ステップ－１

【１３３３】

【化３６５】



【１３３４】

乾燥 THF （５０ｍＬ）中の NaH （３．４ｇ、１４１．６ mmol 、パラフィン油中６０％分散液）の攪拌溶液に０℃で１（６ｇ、４６．０ mmol ）を加え、反応混合物を室温で１５分間窒素雰囲気下で攪拌した。それに THF （１０ｍＬ）中の２（５．０ｇ、３５．４ mmol ）の溶液を加え、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。それを冷水（４０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３５ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル抽出物を水（２×２５ｍＬ）、ブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーで精製して（ SiO_2 、６０～１２０、メタノール／クロロホルム：１０／９０中で溶出した生成物）、３（２．５ｇ、３０％）を帯茶色の液体として得た。

【１３３５】

ステップ－２

【１３３６】

10

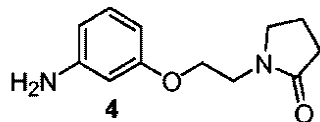
20

30

40

50

【化 3 6 6】



【1 3 3 7】

メタノール（50 mL）中の 3（2.2 g、8.8 mmol）の溶液に 10% Pd/C（0.22 g、10 重量%）を加え、反応混合物を H₂ 雰囲気（1.5 Kg の水素圧）下で室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、減圧下濃縮して、4（1.7 g、89%）を帯黄色の液体として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

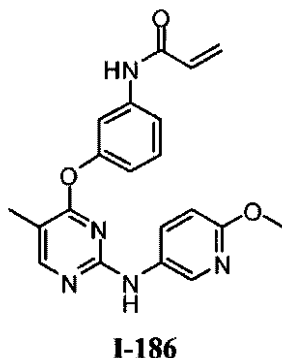
【1 3 3 8】

（実施例 104）

N-（3-（2-（6-メトキシピリジン-3-イルアミノ）-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ）フェニル）アクリルアミド I-186 の調製

【1 3 3 9】

【化 3 6 7】



20

【1 3 4 0】

ステップ 1 の 1 の代わりに 2, 4-ジクロロ-5-メチルピリミジンおよびステップ 2 の 4 の代わりに 6-メトキシ-3-アミノピリジンを使用して実施例 103 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR（DM SO-d₆）δ ppm: 2.16（s, 3H）, 3.73（s, 3H）, 5.76（dd, J=1.92 & 10.04 Hz, 1H）, 6.24（dd, J=1.92 & 16.92 Hz, 1H）, 6.39-6.49（m, 2H）, 6.92（dd, J=1.48 & 8 Hz, 1H）, 7.40（t, J=8.08 Hz, 1H）, 7.49（d, J=8.16 Hz, 1H）, 7.64（d, J=1.84 Hz, 1H）, 7.77-7.79（m, 1H）, 8.17（bs, 1H）, 8.20（s, 1H）, 9.27（s, 1H）, 10.29（s, 1H）; LCM S:m/e 378（M+1）。

30

【1 3 4 1】

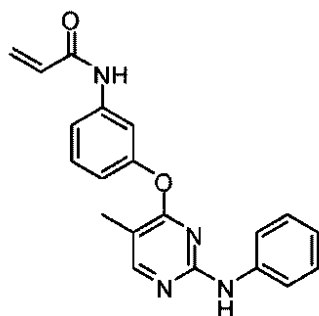
（実施例 105）

N-（3-（5-メチル-2-（フェニルアミノ）ピリミジン-4-イルオキシ）フェニル）アクリルアミド I-248 の調製

40

【1 3 4 2】

【化 3 6 8】

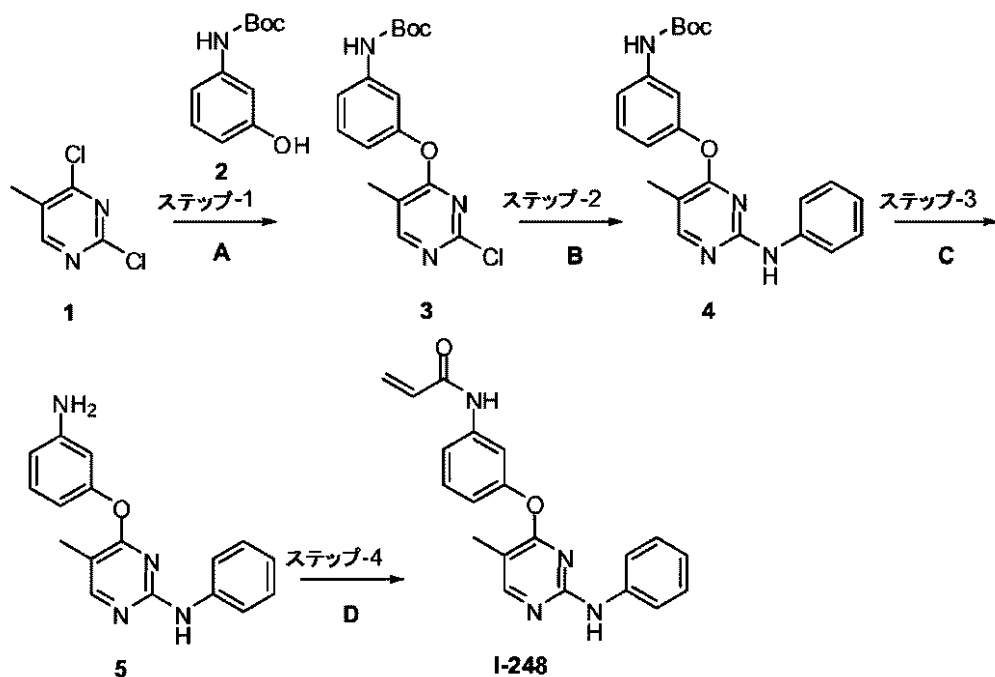
**I-248**

【1 3 4 3】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1 3 4 4】

【化 3 6 9】



【1 3 4 5】

A) K_2CO_3 、DMF、室温、24時間；A') $(Boc)_2O$ 、THF、60℃、2時間；B) アニリン、濃HCl、EtOH、80℃、1時間；C) TFA、 CH_2Cl_2 、0℃から室温、30分間；D) 塩化アクリロイル、NMP、0℃、10分間。

【1 3 4 6】

ステップー1

【1 3 4 7】

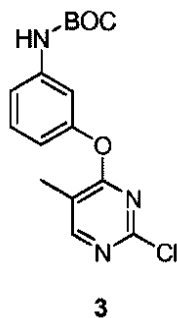
10

20

30

40

【化 3 7 0】



10

【1 3 4 8】

乾燥DMF（5 mL）中の2（100 mg、0.48 mmol）および K_2CO_3 （99.2 mg、0.717 mmol）の攪拌溶液に1（78 mg、0.478 mmol）を加え、室温で24時間窒素雰囲気下で反応を続けた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル（10 mL）で希釈した。それを水（2×5 mL）、ブライン（5 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮して、3（120 mg、75%）を白色の固体として得た。それをさらに精製することなく次のステップに使用した。

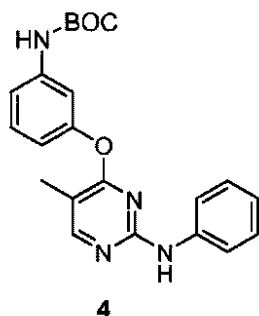
【1 3 4 9】

ステップー 2

【1 3 5 0】

20

【化 3 7 1】



30

【1 3 5 1】

圧力管に3（75 mg、0.224 mmol）、濃HCl（40 mg、0.4 mmol）、アニリン（83 mg、0.89 mmol）およびエタノール（2.0 mL）を入れた。管をスクリュキャップし、内容物を80℃で60分間攪拌した。反応混合物を冷却し、減圧下濃縮し、残渣を水（5.0 mL）でクエンチした。それを10% $NaHCO_3$ 溶液で塩基性化し、酢酸エチル（3×10 mL）で抽出した。合わせたEtOAc層を水（2×5 mL）、ブライン（5 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（ SiO_2 、60～120メッシュ、EtOAc／ヘキサン：50／50）、4（0.04 g、45.9%）をオフホワイト色の固体として得た。

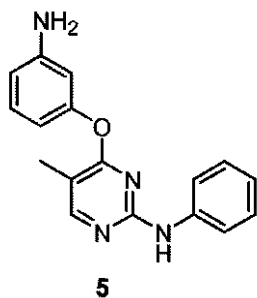
40

【1 3 5 2】

ステップー 3

【1 3 5 3】

【化 3 7 2】



【1 3 5 4】

10

0℃でジクロロメタン（4.0 mL）中の4（160 mg、0.40 mmol）の攪拌溶液にトリフルオロ酢酸（0.8 mL）を加えた。攪拌を同温で30分間続け、その後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を水（5.0 mL）に溶解させ、10% NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、ジクロロメタン（2×5 mL）で抽出した。ジクロロメタン抽出物を水（5 mL）、ブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、5（110 mg、93.2%）をオフホワイト色の固体として得た。それをさらに精製することなく次のステップに使用した。

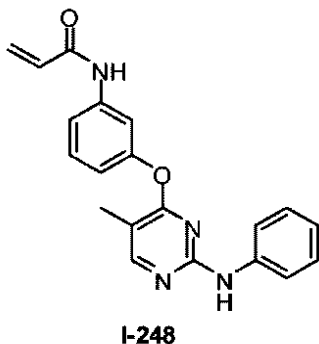
【1 3 5 5】

ステップー 4

【1 3 5 6】

20

【化 3 7 3】



30

【1 3 5 7】

0℃でNMP（0.8 mL）中の5（75 mg、0.256 mmol）の攪拌溶液に塩化アクリロイル（34.8 mg、0.38 mmol）を加え、反応混合物を0℃で10分間攪拌した。反応混合物を水（4.0 mL）でクエンチし、10% NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、ジクロロメタン（2×5 mL）で抽出した。ジクロロメタン抽出物を水（5 mL）、ブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（SiO₂、60～120メッシュ、CHCl₃/MeOH：99/1）、I-248（0.035 g、39.6%）を白色の固体として得た。¹H NMR（DMSO-d₆） δ ppm： 2.15（s, 3H），5.75（dd, J=1.92 & 10.04 Hz, 1H），6.24（dd, J=1.96 & 16.96 Hz, 1H），6.41（dd, J=10.6 & 17 Hz, 1H），6.78–6.8（m, 1H），6.94（dd, J=1.44 & 8.04 Hz, 1H），7.00（t, J=7.52 Hz, 2H），7.40–7.44（m, 3H），7.53（d, J=8.24 Hz, 1H），7.6（t, J=2 Hz, 1H），8.23（d, J=1.04 Hz, 1H），9.36（s, 1H），10.30（s, 1H）；LCMS：m/e 346.8（M+1）。

40

【1 3 5 8】

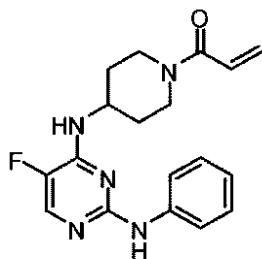
（実施例 106）

50

1-((4-(5-フルオロ-2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン) I-229 の調製

【1359】

【化374】



I-229

10

【1360】

ステップ1の2の代わりに1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-アミノピペリジンおよびステップ2の4の代わりにアニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.35-1.50 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.7-2.85 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 4.46 (bd, J=13.72 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=2.44 & 10.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.44 & 16.6 Hz, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 7.22 (t, J=7.44 Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.56 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.72 Hz, 2H), 7.87 (d, i = 3.76 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H); LCMS: m/e 341.383 (M+1)。

20

【1361】

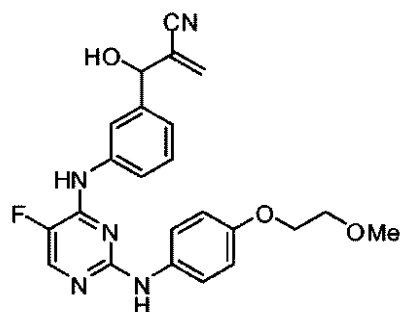
(実施例107)

2-((3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)アクリロニトリル I-71 の調製

30

【1362】

【化375】



I-71

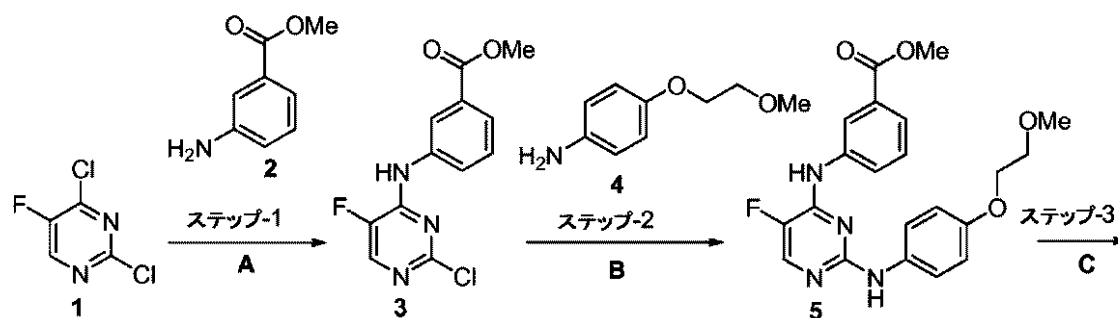
40

【1363】

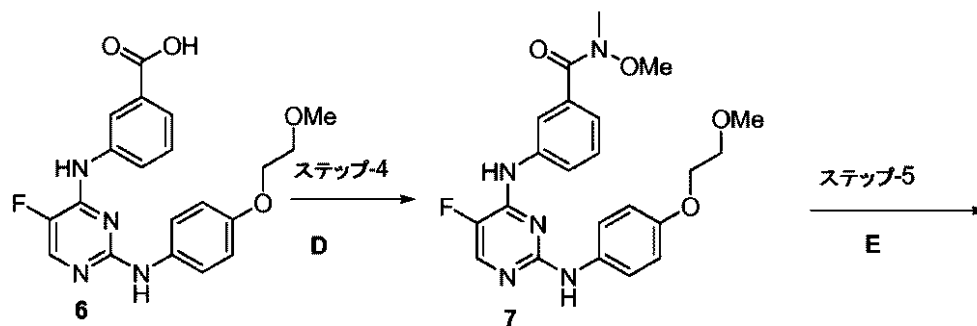
以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1364】

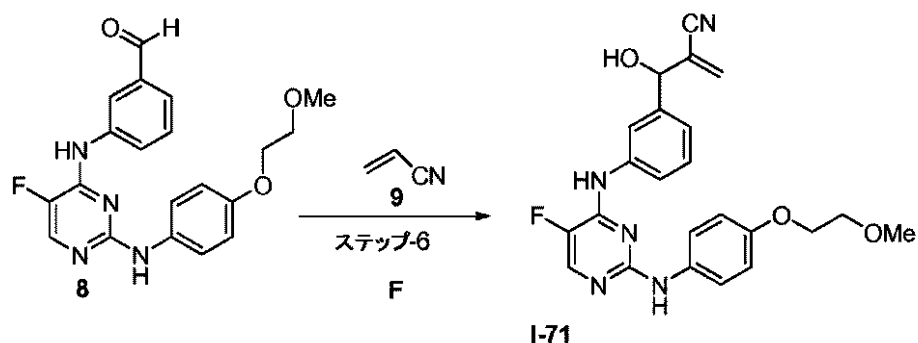
【化 3 7 6】



10



20



30

【1 3 6 5】

A) 2、DIPEA、*n*-BuOH、120℃、12時間；B) 濃HCl、エタノール、100℃、5時間；C) LiOH、MeOH/THF/H₂O、室温、6時間；D) Me-NH-OMe・HCl、EDCI・HCl、HOBT、DIPEA、DMF、室温、8時間；E) LAH (THF中1.0M溶液)、-78℃、30分間；F) DABCO、1,4-ジオキサン/水、室温、48時間。

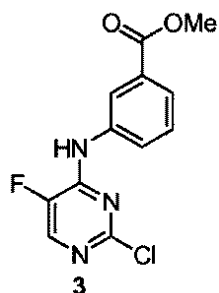
【1 3 6 6】

ステップ 1

【1 3 6 7】

【化 3 7 7】

40



【1 3 6 8】

n-ブタノール (5.0 mL) 中の 1 (0.50 g、2.99 mmol)、2 (0.4

50

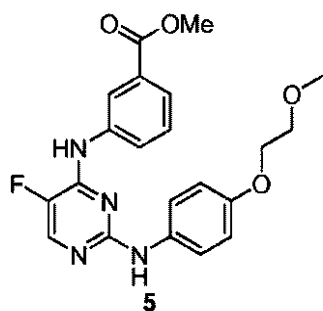
5 g、2.99 mmol) および DIPEA (0.57 g、4.48 mmol) の溶液を圧力管中で加熱した (120 °C、16 時間)。それを冷却し、水 (5 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水 (2 mL)、ブライン (2 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、3 (0.70 g、83.3%) をオフホワイト色の固体として得た。

【1369】

ステップー 2

【1370】

【化378】



10

【1371】

エタノール (2.5 mL) 中の 3 (0.5 g、1.77 mmol) および 4 (0.29 g、1.77 mmol) の溶液を圧力管に入れ、酢酸 (0.1 mL) をそれに加えた。管をきつく封止し、内容物を 100 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、エタノールを減圧下除去し、残渣を酢酸エチル (50 mL) に入れた。それを NaHCO₃ 溶液 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。沈殿した固体を濾過によって単離した。それを真空乾燥して、5 (0.6 g、80%) を得た。

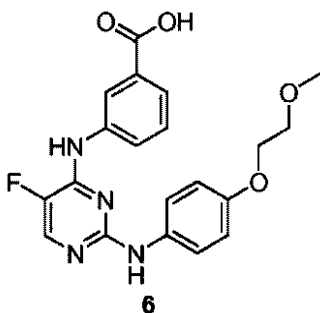
20

【1372】

ステップー 3

【1373】

【化379】



30

【1374】

メタノール/THF/水: 6 mL/6 mL/3 mL 中の 5 (0.6 g、1.4 mmol) の攪拌溶液に LiOH (0.298 g、7 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。それを減圧下濃縮し、残渣を水 (2 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (5 mL) で抽出した。水層を分離し、1.5 N HCl (pH 約 4~5) で酸性化し、濃縮し、真空乾燥して、6 (0.4 g、70%) を白色の固体として得た。それをさらに精製することなく次のステップで用いた。

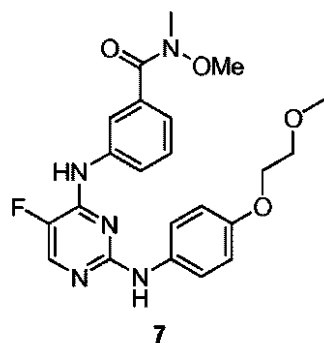
40

【1375】

ステップー 4

【1376】

【化 3 8 0】



10

【1 3 7 7】

DMF (3 mL) 中の 6 (0.4 g、1 mmol) の攪拌溶液に MeNH-OMe·HCl (0.102 g、0.1 mmol)、EDCI·HCl (0.003 g、1.5 mmol)、HOBT (71 mg、0.5 mmol) および DIPEA (0.204 g、1.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 8 時間攪拌し、水でクエンチし、EtOAc (2×5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、7 (0.4 g、90.9%) を白色の固体として得た。

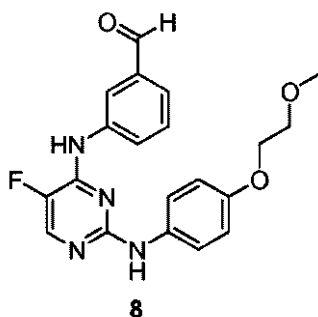
【1 3 7 8】

ステップー 5

20

【1 3 7 9】

【化 3 8 1】



30

【1 3 8 0】

THF (10 mL) 中の 7 (0.4 g、0.9 mmol) の攪拌溶液に -78 °C で LAH (1.8 mL、1.8 mmol) を加えた。反応混合物を同温で 30 分間攪拌し、その後、それを Na₂SO₄ 溶液 (2 mL) でクエンチし、酢酸エチル (10 mL) で抽出した。酢酸エチル層を分離し、水 (2 mL)、ブライン溶液 (2 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、石油エーテル/酢酸エチル 7/3)、8 (200 mg、58%) を黄色の固体として得た。

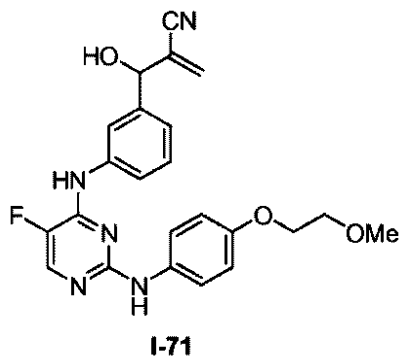
【1 3 8 1】

ステップー 6

40

【1 3 8 2】

【化 3 8 2】



10

【1 3 8 3】

1, 4-ジオキサン/H₂O (1.4 mL/0.6 mL) 中の 8 (200 mg、0.523 mmol) および 9 (69 mg、1.3 mmol) の攪拌溶液に室温で DABCO (50 mg、0.2523 mmol) を加えた。攪拌を室温で 48 時間続け、その後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル、6/4)、I-71 を帯緑色のゴム状物質 (0.05 g、22.7%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.48 (s, 3H), 3.77 (t, J=4.4 Hz, 2H), 4.11-4.16 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.84 Hz, 2H), 7.15 (d, J=7.44 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, LCMS: m/e (M+1))。

20

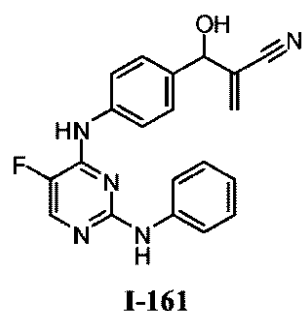
【1 3 8 4】

(実施例 108)

2-((4-(5-フルオロ-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)アクリロニトリル I-161 の調製

【1 3 8 5】

【化 3 8 3】



30

【1 3 8 6】

ステップ 2 の 4 の代わりにアニリンを使用して実施例 107 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 5.32 (s, 1H), 6.07 (d, J=0.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.29 (t, J=1.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.44 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.67 (dd, J=1.6 & 6.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J=3.2 Hz, 1H); LCMS: m/e 361.8 (M+1)。

40

【1 3 8 7】

(実施例 109)

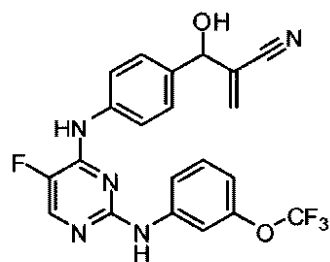
2-((4-(5-フルオロ-2-(3-トリフルオロメトキシフェニルアミノ)ピリ

50

ミジン-4-イルアミノ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)アクリロニトリル I-163 の調製

【1388】

【化384】



I-163

10

【1389】

ステップ2の4の代わりに3-トリフルオロメトキシアニリンを使用して実施例107で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 5.29 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.31 (dd, J=3.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.76 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=1.44 & 3.56 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); LCMS: m/e 446 (M+1)。

20

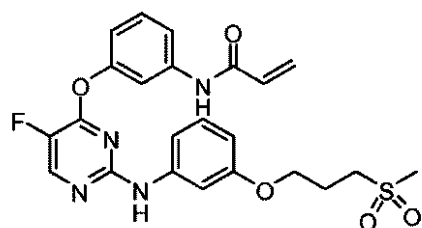
【1390】

(実施例110)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド I-116 の調製

【1391】

【化385】



I-116

30

【1392】

ステップ2の4の代わりに3-(3-(メチルスルホニル)プロポキシアニリンを使用して実施例98で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.02-2.15 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.22 (t, J=7.56 Hz, 2H), 3.88 (t, J=6.12 Hz, 2H), 5.77 (dd, J=1.84 & 10.12 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=1.72 & 16.88 Hz, 1H), 6.43 (d, J=9.96 & 16.76 Hz, 2H), 6.95 (t, J=8.12 Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.48 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.44 (t, J=8.12 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.44 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.84 Hz, 1H), 9.57 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); LCMS: m/e 487.0 (M+2)。

40

50

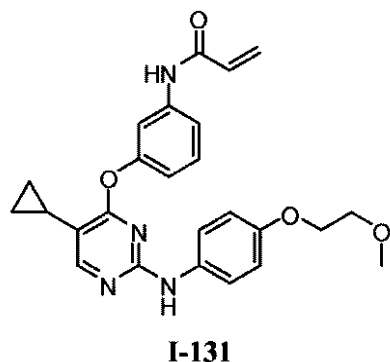
【1393】

(実施例111)

N-(3-(5-シクロプロピル-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド I-131 の調製

【1394】

【化386】



10

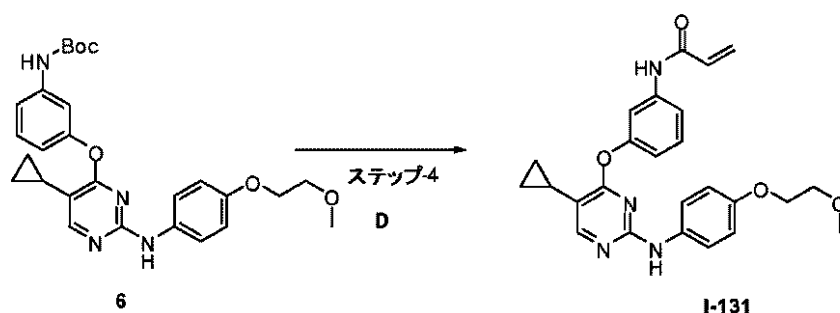
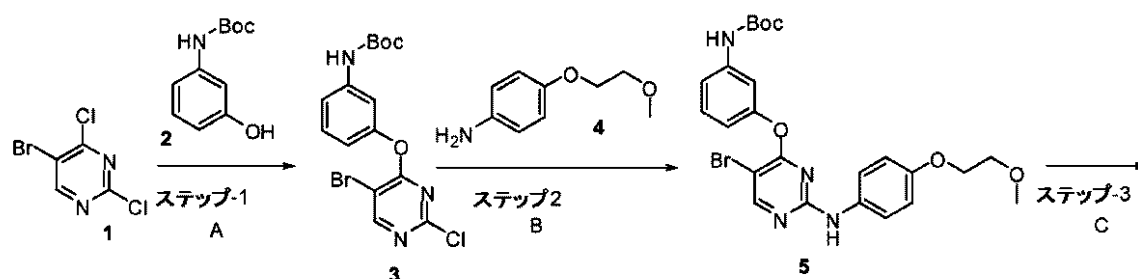
【1395】

標題化合物を以下に記載した通りのステップおよび中間体に従って調製した。

【1396】

【化387】

20



30

【1397】

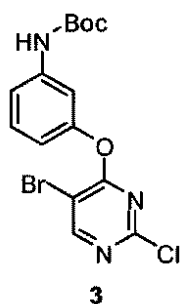
A) K_2CO_3 、DMA、室温、5時間；B) PTSA、ジオキサン、 $100^\circ C$ 、2時間；C) カリウムシクロプロピルトリフルオロボレート、 $Pd(OAc)_2$ 、キサントホス、 Cs_2CO_3 、トルエン、 $100^\circ C$ 、12時間；D) 4N HCL、ジオキサン、室温、1時間；次いで塩化アクリロイル (acryloyl)、 Et_3N 、DCM、 $-10^\circ C$ 、10分間

ステップー1

【1398】

40

【化 3 8 8】



10

【1 3 9 9】

DMA (4 mL) 中の 5-ブromo-2, 4-ジクロロピリミジン (0.68 g、3.0 mmol) および tert-ブチル 3-ヒドロキシフェニルカルバメート (0.65 g、3.1 mmol) の溶液に K_2CO_3 (0.83 g、6.0 mmol) を加えた。懸濁液を 5 時間攪拌した。水 (15 mL) を加え、沈殿を濾集した。固体をエーテルで洗浄し、乾燥して、1.2 g の化合物 3 を得た。MS: $m/e = 400.2, 402.2 (M+1)$ 。

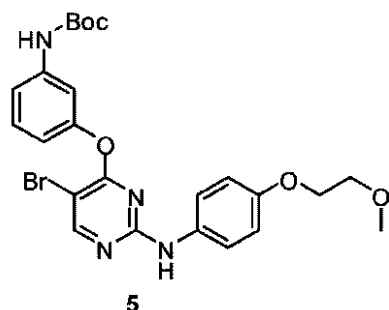
【1 4 0 0】

ステップー 2

【1 4 0 1】

20

【化 3 8 9】



30

【1 4 0 2】

ジオキサン 5 mL 中の化合物 3 (200 mg、0.5 mmol) および 4-(2-メトキシエトキシ)アニリン (0.1 g、0.6 mmol) の溶液に 4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物 (0.08 g、0.4 mmol) を加えた。混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル 20 mL に溶解させ、 $NaHCO_3$ 水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒除去後、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた (ヘキサン: EtOAc = 1:1)。0.10 g の化合物 5 を得た: MS $m/z: 531.1, 531.0 (M+H^+)$ 。

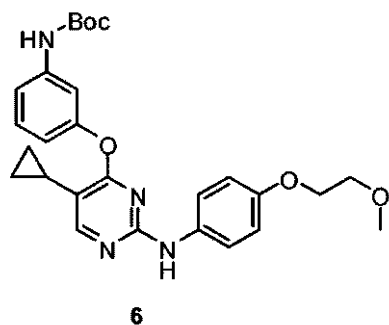
【1 4 0 3】

ステップー 3

40

【1 4 0 4】

【化 3 9 0】



10

【1 4 0 5】

カリウムシクロプロピルトリフルオロボレート（36 mg、0.25 mmol）、化合物 5（0.10 g、0.19 mmol）、酢酸パラジウム（3.4 mg、0.015 mmol）、キサントホス（17.5 mg、0.03 mmol）および Cs_2CO_3 （186 mg、0.57 mmol）をトルエン 5 mL および水 1 mL に懸濁させた。混合物を脱気し、アルゴン下で密封し、100℃で12時間加熱した。酢酸エチル 20 mL を加え、 NaHCO_3 水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒除去後、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた（ヘキサン：EtOAc = 1：1）。50 mg の化合物 6 を得た：MS m/z ：493.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

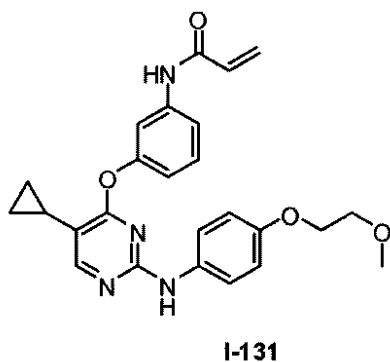
20

【1 4 0 6】

ステップー 4

【1 4 0 7】

【化 3 9 1】



30

【1 4 0 8】

実施例 96 で記載の手順に従って、化合物 6 から標題化合物を調製した。MS m/z ：447.1 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【1 4 0 9】

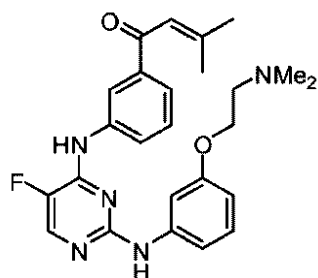
(実施例 112)

1-（4-（5-フルオロ-2-（3-（2-ジメチルアミノエトキシ）フェニルアミノ）ピリミジン-4-イルアミノ）フェニル）-2-メチルプロパン-2-エン-1-オン
I-207 の調製

40

【1 4 1 0】

【化 3 9 2】

**I-207**

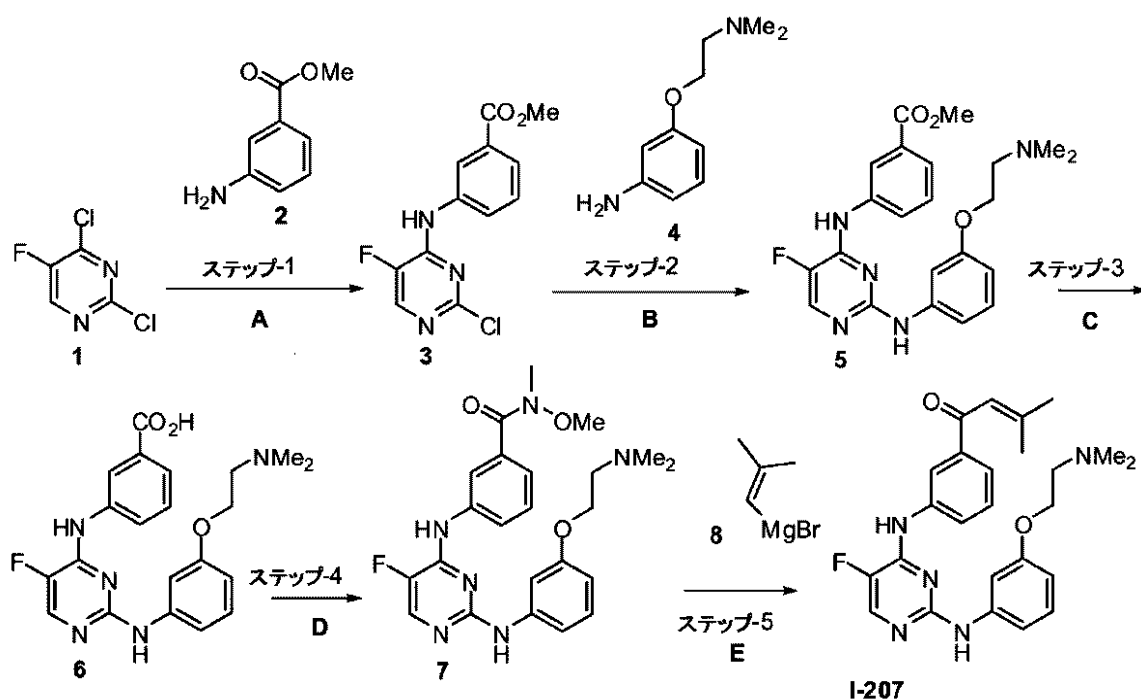
10

【1 4 1 1】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1 4 1 2】

【化 3 9 3】



20

30

【1 4 1 3】

A) 2、DIPEA、*n*-BuOH、90℃、12時間；B) 4、Pd(OAc)₂、BINAP、Cs₂CO₃、トルエン、110℃、16時間；C) LiOH、MeOH/HF/H₂O、室温、6時間；D) MeNHOMe、HCl、EDCI、HCl、HOBT、DIPEA、DMF、室温、3時間；E) 8、THF、0℃から室温、2時間。

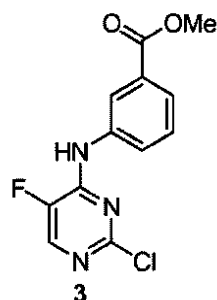
【1 4 1 4】

ステップー1

【1 4 1 5】

40

【化 3 9 4】



10

【1 4 1 6】

n-ブタノール（40 mL）中の1（4 g、23.9 mmol）、2（3.6 g、23.7 mmol）およびDIPEA（4.6 g、35.58 mmol）の溶液を圧力管中で加熱した（90℃、12時間）。それを冷却し、水（5 mL）でクエンチし、EtOAc（2×5 mL）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を水（60 mL）、ブライン（40 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮して、3（5.5 g、82%）をオフホワイト色の固体として得た。

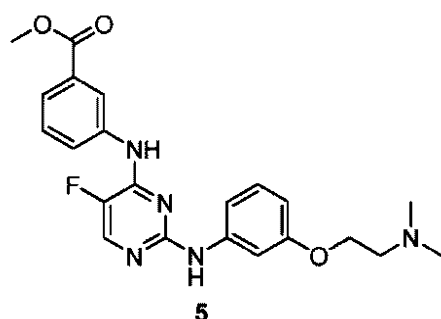
【1 4 1 7】

ステップー 2

【1 4 1 8】

20

【化 3 9 5】



30

【1 4 1 9】

脱気したトルエン（トルエンはN₂で30分間パージした）中の4（0.319 g、1.76 mmol）、3（0.5 g、1.76 mmol）、Pd(OAc)₂（0.039 g、0.17 mmol）、BINAP（0.055 g、0.08 mmol）およびCs₂CO₃（1.44 g、4.42 mmol）の溶液を16時間110℃でN₂雰囲気下で加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc（25 mL）で希釈し、水（5 mL）、ブライン（2 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（SiO₂、60～120、クロロホルム／メタノール、9／1）、4（0.63 g、84%）を黄色の固体として得た。

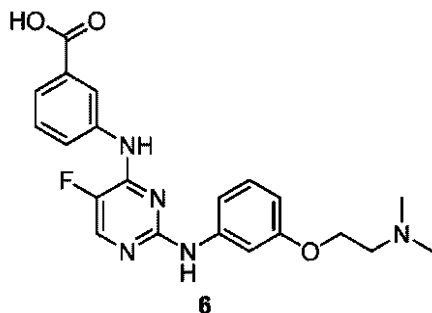
40

【1 4 2 0】

ステップー 3

【1 4 2 1】

【化 3 9 6】



10

【1 4 2 2】

メタノール／THF／水：1 mL／1 mL／0.5 mL中の5（0.3 g、0.70 mmol）の攪拌溶液にLiOH（0.147 g、3.52 mmol）を加え、反応混合物を室温で6時間攪拌した。それを減圧下濃縮し、残渣を水（2 mL）で希釈し、ジエチルエーテル（5 mL）で抽出した。水層を分離し、1.5 N HCl（pH約4～5）で酸性化し、それをそのまま濃縮し、真空乾燥して、6（0.31 g、粗製）を黄色のゴム状固体として得、それをさらに精製することなく次のステップで用いた。

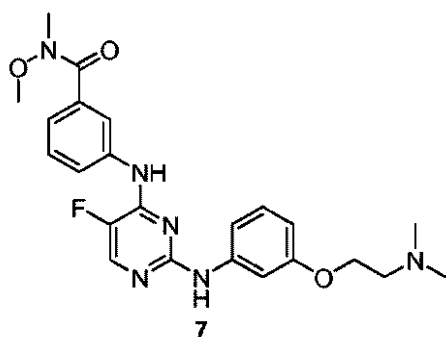
【1 4 2 3】

ステップー 4

【1 4 2 4】

20

【化 3 9 7】



30

【1 4 2 5】

DMF（3 mL）中の6（0.29 g、0.70 mmol）の攪拌溶液にMeNH-OMe・HCl（0.068 g、0.70 mmol）、EDCI・HCl（0.202 g、1.05 mmol）、HOBT（0.047 g、0.35 mmol）およびDIPEA（0.136 g、1.05 mmol）を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、水でクエンチし、EtOAc（2×5 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（SiO₂、60～120、メタノール／クロロホルム：20／80）、7（0.061 g、19%）をゴム状黄色の固体として得た。

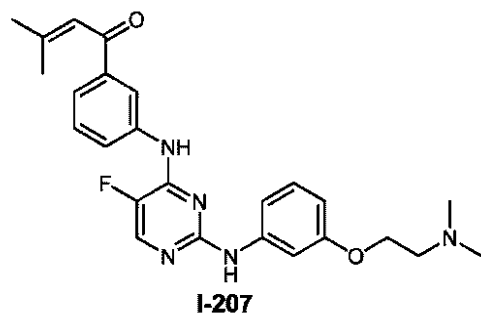
40

【1 4 2 6】

ステップー 5

【1 4 2 7】

【化 3 9 8】



10

【1 4 2 8】

0℃でTHF (1 mL) 中の7 (100 mg、0.22 mmol) の攪拌溶液に8 (17.6 mL、8.80 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。それを飽和NH₄Cl溶液 (0.5 mL) でクエンチし、EtOAc (2×3 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、白色の固体を得た。それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60～120、20%メタノール/クロロホルム中で溶出した生成物)、I-207 (9 mg、9%) をゴム状黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.90 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.57 (t, J=5.64 Hz, 2H), 3.87 (t, J=5.84 Hz, 2H), 6.45 (dd, J=1.64 & 8.08 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.04 (t, J=8.16 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.16 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.47 (t, J=7.88 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.13–8.16 (m, 3H), 9.24 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); LCMS: m/e 450.1 (M+1)。

20

【1 4 2 9】

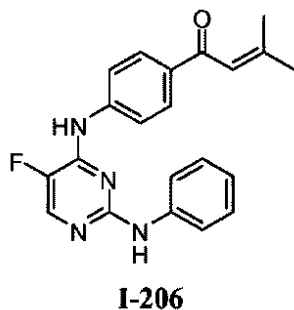
(実施例 113)

1-(4-(5-フルオロ-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-3-メチルブター-2-エン-1-オン I-206 の調製

30

【1 4 3 0】

【化 3 9 9】



40

【1 4 3 1】

ステップ1の2の代わりにメチル4-アミノベンゾエートおよびステップ2の4の代わりにアニリンを使用して実施例112で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.98 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 6.90–7.00 (m, 2H), 7.20–7.30 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.16 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.56 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.68 Hz, 2H), 8.18 (bs, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.68 (s, 1H); LCMS: m/e 363.0 (M+1)。

50

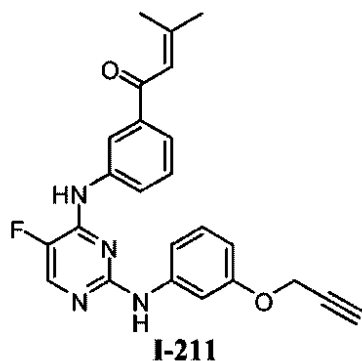
【1432】

(実施例114)

1-(3-(5-フルオロ-2-(3-(プロパー-2-イニルオキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-3-メチルブタ-2-エン-1-オン I-211 の調製

【1433】

【化400】



10

【1434】

ステップ2の4の代わりに3-プロパー-2-イニルオキシアニリンを使用して実施例112で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (CD₃OD) δ ppm: 2.0 (d, J=1 Hz, 3H), 2.21 (d, J=1.04 Hz, 3H), 2.94-2.96 (d, J=2.44 Hz, 1H), 4.59 (d, J=2.36 Hz, 2H), 6.79-6.81 (m, 2H), 7.03 (dd, J=3.12 & 8.04 Hz, 1H), 7.14 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.12 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.92 Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.96 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.08 & 8.08 Hz, 1H), 8.03 (d, J=4.96 Hz, 1H), 8.21 (t, J=1.88 Hz, 1H); LCMS: m/e 417.0 (M+1)。

20

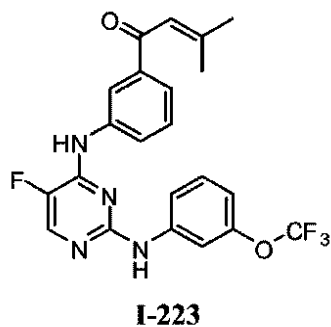
【1435】

(実施例115)

1-(3-(5-フルオロ-2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-3-メチルブタ-2-エン-1-オン I-223 の調製

【1436】

【化401】



40

【1437】

ステップ2の4の代わりに3-トリフルオロメトキシアニリンを使用して実施例112で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.0 (d, J=1.08 Hz, 3H), 2.24 (d, J=1.04 Hz, 3H), 6.74 (t, J=1.24 Hz, 1H)

50

), 6.85 (dd, $J=1.08$ & 7.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.35 (td, $J=1.2$ & 7.44 Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.88$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (td, $J=1.04$ & 7.76 Hz, 1H), 7.90–7.92 (m, 1H), 8.00–8.05 (m, 2H); LCMS: m/e 447 ($M+1$).

【1438】

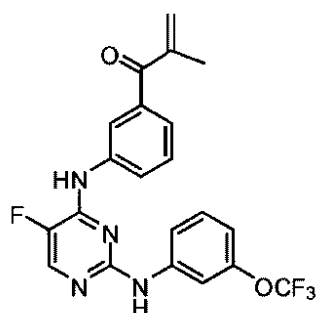
(実施例116)

1-(3-(5-フルオロ-2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-2-メチルプロパン-2-エン-1-オン I-199 の調製

10

【1439】

【化402】



I-199

20

【1440】

ステップ2の4の代わりに3-トリフルオロメトキシアニリンおよびステップ5の8の代わりにイソプロペニルマグネシウムブロミドを使用して実施例112で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.97 (s, 3H), 5.6 (s, 1H), 6.0 (d, $J=0.96$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=1.12$ & 7.56 Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.76$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=1.28$ & 7.88 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (d, $J=1.64$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=3.64$ Hz, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.65 (s, 1H); LCMS: m/e 433 ($M+1$).

30

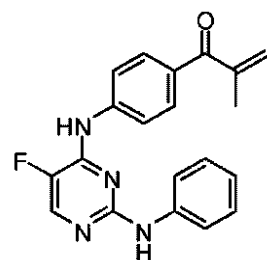
【1441】

(実施例117)

1-(4-(5-フルオロ-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-2-メチルプロパン-2-エン-1-オン I-185 の調製

【1442】

【化403】



I-185

40

50

【1443】

ステップ1の2の代わりにメチル4-アミノベンゾエート、ステップ2の4の代わりにアニリンおよびステップ5の8の代わりにイソプロペニルマグネシウムブロミドを使用して実施例112で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.99 (s, 3H), 5.54 (s, 1H), 1.01 (s, 1H), 6.93 (t, J=7.36 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.52 Hz, 2H), 7.66–7.72 (m, 4H), 8.01 (d, J=8.72 Hz, 2H), 8.19 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); LCMS: m/e 348.8 (M+1)。

10

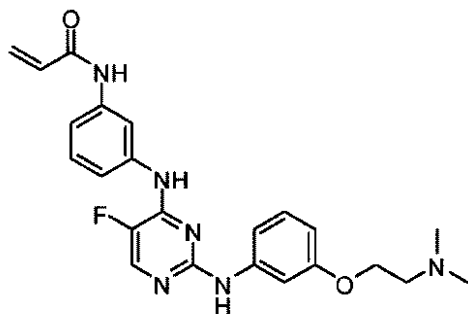
【1444】

(実施例118)

N-(3-(2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-233の調製

【1445】

【化404】



I-233

20

【1446】

ステップ2の4の代わりに3-(2-ジメチルアミノエトキシ)アニリンを使用して実施例20に記載のステップ、スキームおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (CD₃OD) δ ppm: 2.31 (s, 6H), 2.76 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J=5.2 Hz, 2H), 5.78 (dd, J=2 & 9.2 Hz, 1H), 6.38–6.42 (m, 2H), 6.52–6.55 (m, 1H), 7.1–7.11 (m, 2H), 7.30 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.94 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H); LCMS: m/e 437 (M+1)。

30

【1447】

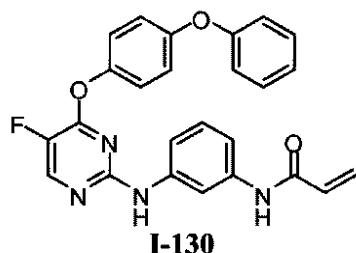
(実施例119)

N-(3-(5-フルオロ-4-(4-フェノキシフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-130の調製

40

【1448】

【化405】



I-130

50

【1449】

ステップ1の1の代わりに5-フルオロ-2,4-ジクロロピリミジンを使用して実施例11に記載のステップ、スキームおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H

NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 5.71 (dd, J=1.6 & 10 Hz, 1H), 6.22 (dd, J=1.6 & 16.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=10.4 & 17.2 Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 3H), 7.1-7.12 (m, 2H), 7.17 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.42 (t, J=8.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); LCMS: m/e 443.0 (M+1)。

10

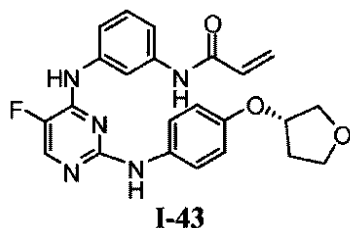
【1450】

(実施例120)

(S)-N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-43の調製

【1451】

【化406】



20

【1452】

ステップ2の4の代わりに(S)-4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシアニリン)を使用して実施例20に記載のステップ、スキームおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 10.10

(s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.45 (dd, J=1.5, 17.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=1.1, 16.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=1.1, 10.0 Hz, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 4H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H). MS m/e = 436 [M⁺+1]

30

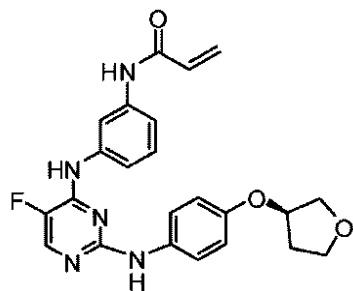
(実施例121)

(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-46の調製

40

【1453】

【化 4 0 7】

**I-46**

10

【1 4 5 4】

ステップ 2 の 4 の代わりに (R) - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシアニリン) を使用して実施例 20 に記載のステップ、スキームおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 10.10 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.45 (dd, J = 1.5, 17.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 1.1, 16.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 1.1, 10.0 Hz, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H). MS: m/e = 436 [M^+ + 1]

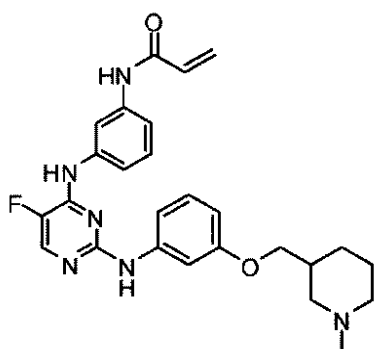
20

(実施例 1 2 2)

N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メトキシ) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) - アクリルアミド I - 76) の調製

【1 4 5 5】

【化 4 0 8】

**I-76**

30

40

【1 4 5 6】

ステップ 2 の 4 の代わりに 3 - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メトキシアニリンを使用して実施例 20 に記載のステップ、スキームおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 10.08 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 2H), 6.24 (dd, J = 1.5, 17.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 2.0, 10.5 Hz, 1H), 3.75 - 3.6

50

5 (m, 2H), 2.73 (d, J=10 Hz, 1H), 2.60 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 1.75 – 1.58 (m, 3H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.05 – 0.95 (m, 1H). MS: m/e = 477 (M⁺ + 1)。

【1457】

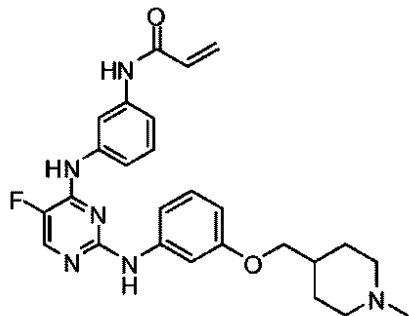
(実施例123)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-アクリルアミド I-82 の調製

【1458】

10

【化409】



I-82

20

【1459】

ステップ2の4の代わりに3-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシアニリンを使用して実施例20に記載のステップ、スキームおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H-NMR (CDCl₃ + DMSO-D₆, 500 MHz): δ 9.04 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.27 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J=8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.51 – 6.38 (m, 2H), 5.73 (dd, J=2.0, 9.0 Hz, 1H), 3.77 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.90 – 2.84 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.95 (t, J=10.0 Hz, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.45 – 1.32 (m, 2H), 1.28 – 1.25 (m, 2H). MS: m/e = 477 (M⁺ + 1)。

30

【1460】

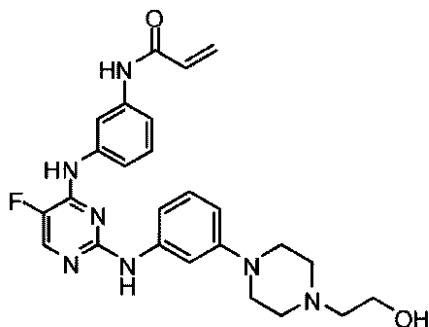
(実施例124)

N-(3-(2-(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-83 の調製

40

【1461】

【化 4 1 0】

**I-83**

10

【1 4 6 2】

ステップ 2 の 4 の代わりに 3 - (4 - (2 - t e r t - ブチルジメチルシリルオキシエチル) ピペラジン - 1 - イルアニリン) を使用し、ステップ 5 の通り D C M 中にて T F A で T B S エーテルを脱保護して実施例 2 0 に記載のステップ、スキームおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H NMR (DMSO - d_6 , 500 MHz) : δ 8 . 99 (s, 1 H), 8 . 85 (s, 1 H), 8 . 04 (d, $J = 4 . 0$ Hz, 1 H), 7 . 28 - 7 . 19 (m, 2 H), 7 . 08 - 7 . 00 (m, 2 H), 6 . 94 (t, $J = 3 . 5$ Hz, 2 H), 6 . 48 (dd, $J = 2 . 0, 8 . 0$ Hz, 1 H), 6 . 35 - 6 . 31 (m, 1 H), 4 . 94 (s, 2 H), 3 . 71 (t, $J = 6 . 0$ Hz, 2 H), 3 . 02 (t, $J = 4 . 5$ Hz, 4 H), 2 . 57 - 2 . 50 (m, 4 H), 2 . 46 (t, $J = 6 . 0$ Hz, 2 H), 0 . 87 (s, 9 H), 0 . 05 (s, 6 H). MS : $m/e = 538$ ($M^+ + 1$) 。

20

【1 4 6 3】

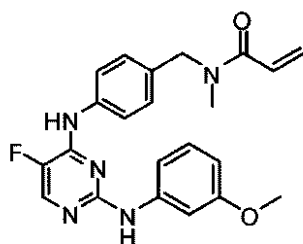
(実施例 1 2 5)

N - (4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - メトキシフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンジル) - N - メチルアクリルアミド I - 1 1 3 の調製

【1 4 6 4】

【化 4 1 1】

30

**I-113**

【1 4 6 5】

40

ステップ 1 の 2 の代わりに 4 - (N - メチル - N - t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ) メチルアニリンおよびステップ 2 の 4 の代わりに 3 - メトキシアニリンを使用して実施例 2 0 に記載のステップ、スキームおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H - NMR (DMSO - d_6 , 200 MHz) : δ 9 . 36 (b s, 1 H), 9 . 16 (b s, 1 H), 8 . 10 (d, $J = 3 . 4$ Hz, 1 H), 7 . 83 - 7 . 70 (m, 2 H), 7 . 34 (b s, 1 H), 7 . 26 - 7 . 01 (m, 4 H), 6 . 86 - 6 . 73 (m, 1 H), 6 . 48 (d, $J = 8 . 0$ Hz, 1 H), 6 . 21 (dd, $J = 16 . 4, 2 . 2$ Hz, 1 H), 5 . 76 - 5 . 64 (m, 1 H), 4 . 64 - 4 . 53 (s が 2 本, 2 H), 3 . 65 (s, 3 H), 3 . 00 - 2 . 88 (s が 2 本, 3 H). MS : $m/e = 408$.

50

2 $[M^+ + 1]$ 。

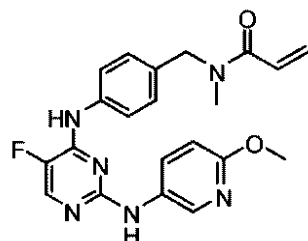
【1466】

(実施例126)

N-(4-(5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)ベンジル)-N-メチルアクリルアミド I-114 の調製

【1467】

【化412】



I-114

【1468】

ステップ-1の2の代わりに4-(N-メチル-N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)メチルアニリンおよびステップ-2の4の代わりに6-メトキシ-3-アミノピリジンを使用して実施例20に記載のステップ、スキームおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 200 MHz): δ 9.36

(bs, 1H), 9.09 (bs, 1H), 8.32 (bs, 1H), 8.06 (dd, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.87-6.75 (m, 1H), 6.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J=19.4$, 2.6 Hz, 1H), 5.74-5.65 (m, 1H), 4.64-4.53 (sが2本, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.00-2.88 (sが2本, 3H). MS: $m/e=409$ ($M^+ + 1$).

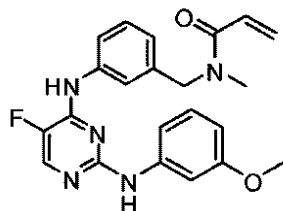
【1469】

(実施例127)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-メトキシ(methoxy)フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)ベンジル)-N-メチルアクリルアミド I-115 の調製

【1470】

【化413】



I-115

【1471】

ステップ-1の2の代わりに3-(N-メチル-N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)メチルアニリンおよびステップ-2の4の代わりに3-メトキシアニリンを使用して実施例20に記載のステップ、スキームおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 9.50-9.30 (m, 1H), 9.15-8.96 (m, 1H), 8.15 (bs, 1H), 7.82-7.59 (m, 2H), 7.45-7.00 (m, 4H), 6

10

20

30

40

50

. 97 – 6.65 (m, 2H), 6.55 – 6.45 (m, 1H), 6.26 – 6.12 (m, 1H), 5.78 – 5.60 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.55 & 3.75 (sが2本, 3H), 2.90 & 3.00 (sが2本, 3H). MS: m/e = 408.2 [M⁺ + 1].

【1472】

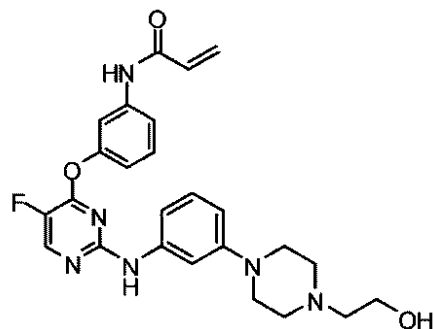
(実施例128)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド I-84 の調製

【1473】

10

【化414】



I-84

20

【1474】

ステップ2の4の代わりに3-(4-(2-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)ピペラジン-1-イルアニリン)を使用し、ステップ5の通りDCM中にてTFAでTBSエーテルを脱保護して実施例98で記載のステップ、スキームおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-D₆, 500 MHz): δ 8.19 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 2.0, 10.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.57 – 6.54 (m, 1H), 6.44 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.29 – 6.20 (m, 1H), 5.78 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.94 (m, 4H), 2.63 – 2.56 (m, 6H). MS: m/e = 479 (M⁺ + 1).

30

【1475】

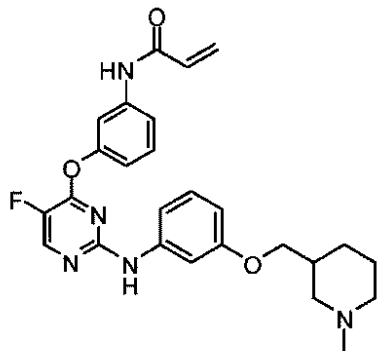
(実施例129)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-(1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド I-81 の調製

40

【1476】

【化 4 1 5】

**I-81**

【1 4 7 7】

ステップ 2 の 4 の代わりに 3 - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メトキシアニリンを使用して実施例 9 8 で記載のステップ、スキームおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 8.19 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 6.99 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.48 - 6.44 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.29 - 6.23 (m, 1H), 5.77 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 3H), 1.11 - 1.04 (m, 1H). MS : $m/e = 478$ ($M^+ + 1$).

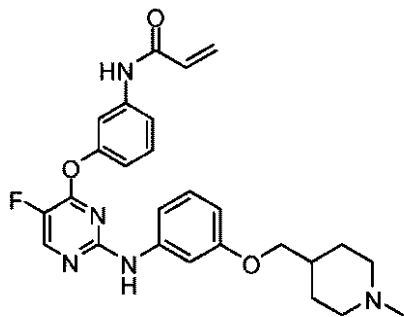
【1 4 7 8】

(実施例 1 3 0)

N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - アクリルアミド I - 7 5 の調製

【1 4 7 9】

【化 4 1 6】

**I-75**

【1 4 8 0】

ステップ 2 の 4 の代わりに 3 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシアニリンを使用して実施例 9 8 で記載のステップ、スキームおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) : δ 10.31 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 2H), 6.

2.7 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 2.0, 10.5$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.83 (t, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.66 – 1.64 (m, 3H), 1.25 – 1.23 (m, 2H). MS: $m/e = 478$ ($M^+ + 1$).

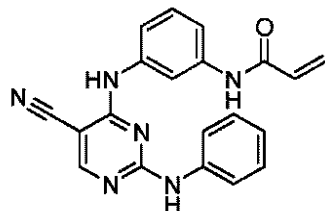
【1481】

(実施例131)

N-(3-(5-シアノ-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-157 の調製

【1482】

【化417】



I-157

【1483】

ステップ2の4の代わりに2,4-ジクロロ-5-シアノピリミジンを使用して実施例94で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 379.1 ($M + Na$)。

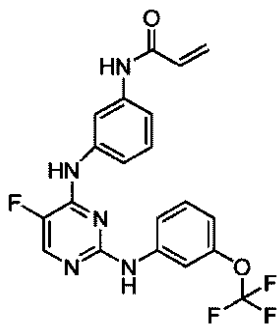
【1484】

(実施例132)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-244 の調製

【1485】

【化418】



I-244

【1486】

ステップ2の4の代わりに3-(トリフルオロメトキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 434.1 ($M + 1$)。

【1487】

(実施例133)

N-(3-(5-フルオロ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-234 の調製

【1488】

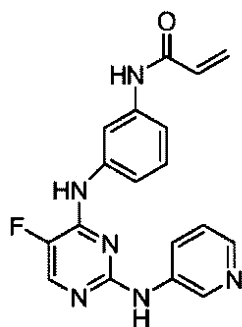
10

20

30

40

【化 4 1 9】

**I-234**

10

【1 4 8 9】

ステップ 2 の 4 の代わりに 3-アミノピリジンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 351.1 (M+1)。

【1 4 9 0】

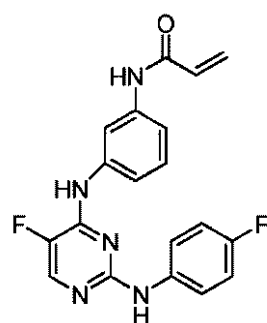
(実施例 134)

N-(3-(5-フルオロ-2-(4-フルオロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-247 の調製

【1 4 9 1】

【化 4 2 0】

20

**I-247**

30

【1 4 9 2】

ステップ 2 の 4 の代わりに 4-フルオロアニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 368.1 (M+1)

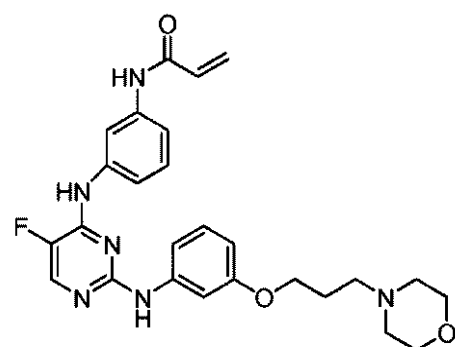
(実施例 135)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-(3-モルホリノプロポキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-208 の調製

【1 4 9 3】

【化 4 2 1】

40

**I-208**

【1 4 9 4】

50

ステップ 2 の 4 の代わりに 3- (3-モルホリノプロポキシ) アニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 515.3 (M+Na)。

【1495】

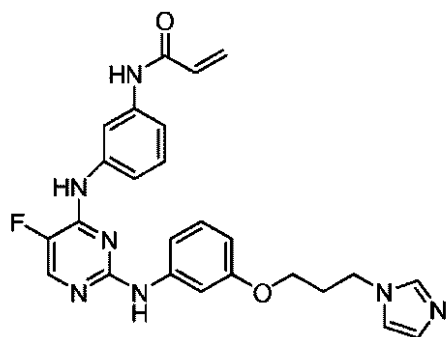
(実施例 136)

N- (3- (2- (3- (3- (1H-イミダゾール-1-イル) プロポキシ) フェニルアミノ) -5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ) フェニル) アクリルアミド I-204 の調製

【1496】

【化 422】

10



I-204

20

【1497】

ステップ 2 の 4 の代わりに 3- (3- (1H-イミダゾール-1-イル) プロポキシ) アニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 474.3 (M+Na)。

【1498】

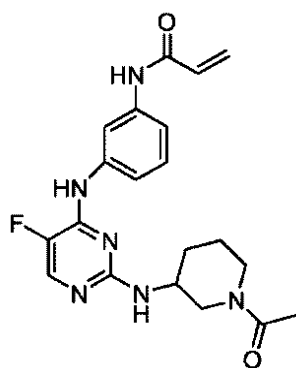
(実施例 137)

N- (3- (2- (1-アセチルピペリジン-3-イルアミノ) -5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ) フェニル) アクリルアミド I-238 の調製

【1499】

【化 423】

30



I-238

40

【1500】

ステップ 2 の 4 の代わりに 1- (3-アミノピペリジン-1-イル) エタノンをを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 421.1 (M+Na)。

【1501】

(実施例 138)

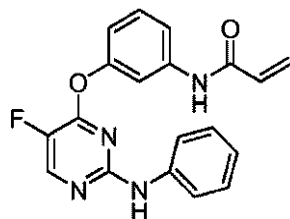
N- (3- (5-フルオロ-2- (フェニルアミノ) ピリミジン-4-イルオキシ) フ

50

フェニル) アクリルアミド I-228 の調製

【1502】

【化424】



I-228

10

【1503】

ステップ2の4の代わりにアニリンを使用して実施例98で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 351.3 (M+1)。

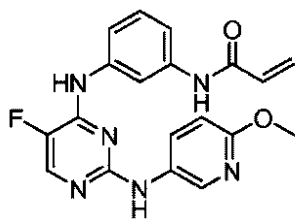
【1504】

(実施例139)

N-(3-(5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-243 の調製

【1505】

【化425】



I-243

20

【1506】

ステップ2の4の代わりに6-メトキシピリジン-3-アミンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 381.1 (M+1)。

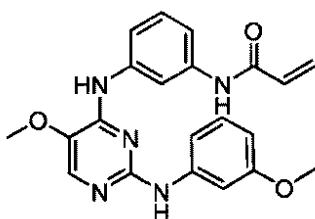
【1507】

(実施例140)

N-(3-(5-メトキシ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-158 の調製

【1508】

【化426】



I-158

40

【1509】

ステップ1の1の代わりに5-メトキシ-2,4-ジクロロピリミジンおよびステップ2の4の代わりに3-メトシアニリンを使用して実施例1で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 392.3 (M+1)。

50

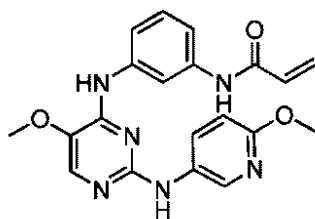
【1510】

(実施例141)

N-(3-(5-メトキシ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-192 の調製

【1511】

【化427】

**I-192**

10

【1512】

ステップ1の1の代わりに5-メトキシ-2, 4-ジクロロピリミジンおよびステップ2の4の代わりに5-アミノ-2-メトキシピリジンを使用して実施例1で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 393.3 (M+1)。

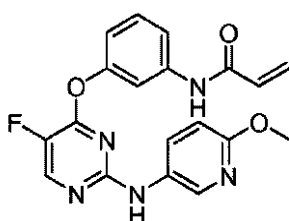
【1513】

(実施例142)

N-(3-(5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド I-222 の調製

【1514】

【化428】

**I-222**

30

【1515】

ステップ2の4の代わりに3-アミノ-6-メトキシピリジンを使用して実施例98で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 382.3 (M+1)。

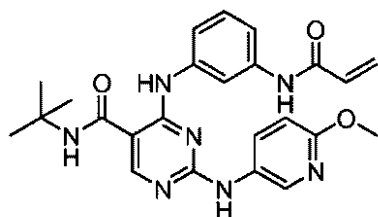
【1516】

(実施例143)

4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-N-tert-ブチル-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド I-216 の調製

【1517】

【化429】

**I-216**

50

【1518】

ステップ1の2の代わりにtert-ブチルアミンを使用し、ステップ6を省いて実施例37で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 484.3 (M+Na)。

【1519】

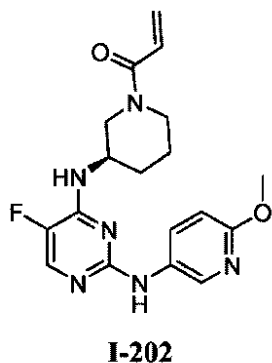
(実施例144)

(R)-1-(3-(5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン I-202の調製

【1520】

10

【化430】



20

【1521】

ステップ1の2の代わりに(R)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレートおよびステップ2の4の代わりに3-アミノ-6-メトキシピリジンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 395.3 (M+Na)。

【1522】

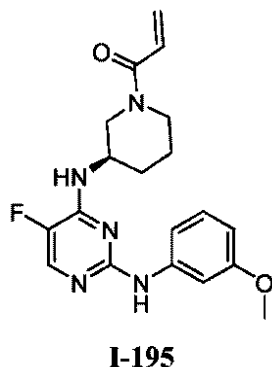
(実施例145)

(R)-1-(3-(5-フルオロ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン I-195の調製

30

【1523】

【化431】



40

【1524】

ステップ1の2の代わりに(R)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレートおよびステップ2の4の代わりに3-メトキシアニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 394.3 (M+Na)。

【1525】

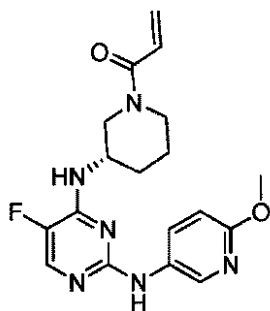
(実施例146)

50

(S) - 1 - (3 - (5 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン I - 197 の調製

【1526】

【化432】



I-197

【1527】

ステップ1の2の代わりに(S) - tert - ブチル3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレートおよびステップ2の4の代わりに3 - アミノ - 6 - メトキシピリジンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 373.3 (M + 1)。

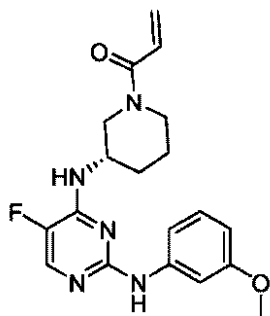
【1528】

(実施例147)

(S) - 1 - (3 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - メトキシフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン I - 196 の調製

【1529】

【化433】



I-196

【1530】

ステップ1の2の代わりに(S) - tert - ブチル3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレートおよびステップ2の4の代わりに3 - メトキシアニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 372.3 (M + 1)。

【1531】

(実施例148)

(R) - 1 - (3 - (5 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン I - 180 の調製

【1532】

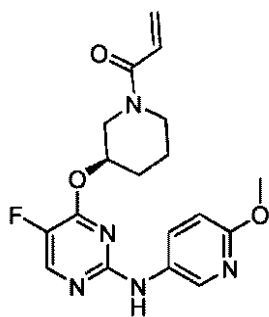
10

20

30

40

【化 4 3 4】

**I-180**

10

【1 5 3 3】

ステップ1の2の代わりに(R)-tert-ブチル3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートおよびステップ2の4の代わりに3-アミノ-6-メトキシピリジンを使用して実施例98で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 374.3 (M+1)。

【1 5 3 4】

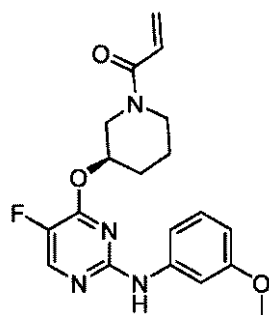
(実施例149)

(R)-1-(3-(5-フルオロ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン I-190 の調製

20

【1 5 3 5】

【化 4 3 5】

**I-190**

30

【1 5 3 6】

ステップ1の2の代わりに(R)-tert-ブチル3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートおよびステップ2の4の代わりに3-メトキシアニリンを使用して実施例98で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 395.3 (M+Na)。

【1 5 3 7】

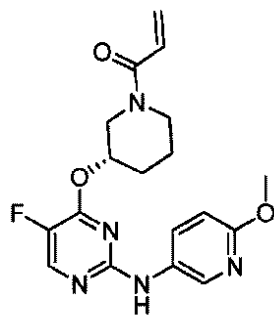
(実施例150)

(S)-1-(3-(5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン I-193 の調製

40

【1 5 3 8】

【化 4 3 6】

**I-193**

10

【1 5 3 9】

ステップ1の2の代わりに(S)-tert-ブチル3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートおよびステップ2の4の代わりに3-アミノ-6-メトキシピリジンを使用して実施例98で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 396.3 (M+Na)。

【1 5 4 0】

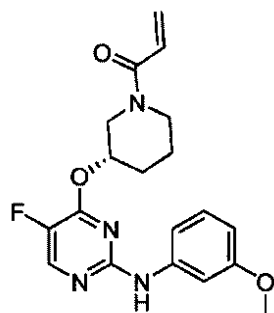
(実施例151)

(S)-1-(3-(5-フルオロ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン I-179の調製

20

【1 5 4 1】

【化 4 3 7】

**I-179**

30

【1 5 4 2】

ステップ1の2の代わりに(S)-tert-ブチル3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートおよびステップ2の4の代わりに3-メトキシアニリンを使用して実施例98で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 395.3 (M+Na)。

【1 5 4 3】

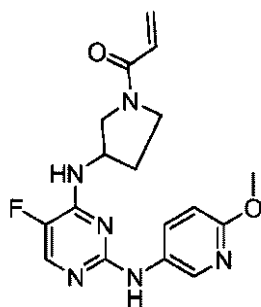
(実施例152)

1-(3-(5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン I-203の調製

40

【1 5 4 4】

【化 4 3 8】

**I-203**

10

【1 5 4 5】

ステップ1の2の代わりにtert-ブチル3-アミノピロリジン-1-カルボキシレートおよびステップ2の4の代わりに3-アミノ-6-メトキシピリジンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 381.3 (M+Na)。

【1 5 4 6】

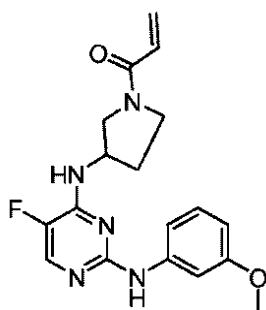
(実施例153)

1-(3-(5-フルオロ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン I-201の調製

20

【1 5 4 7】

【化 4 3 9】

**I-201**

30

【1 5 4 8】

ステップ1の2の代わりにtert-ブチル3-アミノピロリジン-1-カルボキシレートおよびステップ2の4の代わりに3-メトキシアニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 358.3 (M+1)。

【1 5 4 9】

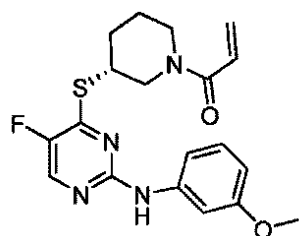
(実施例154)

(R)-1-(3-(5-フルオロ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルチオ)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン I-137の調製

40

【1 5 5 0】

【化 4 4 0】

**I-137**

【1 5 5 1】

10

ステップ1の2の代わりに (S) -tert-ブチル 3-メルカプトピペリジン-1-カルボキシレートおよびステップ2の4の代わりに 3-メトキシアニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 411.1 (M+Na)。

【1 5 5 2】

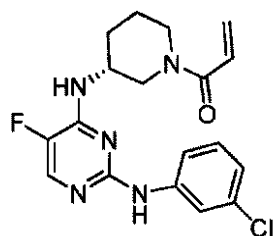
(実施例 1 5 5)

(R) -1-(3-(2-(3-クロロフェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン I-147 の調製

【1 5 5 3】

【化 4 4 1】

20

**I-147**

【1 5 5 4】

ステップ1の2の代わりに (S) -tert-ブチル 3-アミノピペリジン-1-カルボキシレートおよびステップ2の4の代わりに 3-クロロアニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 376.1 (M+1)。

30

【1 5 5 5】

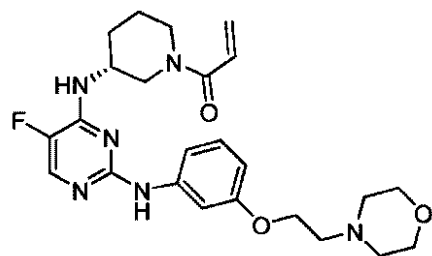
(実施例 1 5 6)

(R) -1-(3-(5-フルオロ-2-(3-(2-モルホリノエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン I-135 の調製

【1 5 5 6】

【化 4 4 2】

40

**I-135**

【1 5 5 7】

50

ステップ1の2の代わりに(S)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレートおよびステップ2の4の代わりに3-(2-モルホリノエトキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 471.3 (M+1)。

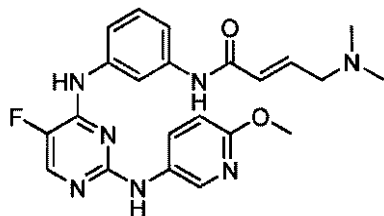
【1558】

(実施例157)

(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-(5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)ブタ-2-エンアミド I-125の調製

【1559】

【化443】



I-125

【1560】

ステップ4の7の代わりに(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイルクロリドを使用して実施例139で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 460.1 (M+Na)。

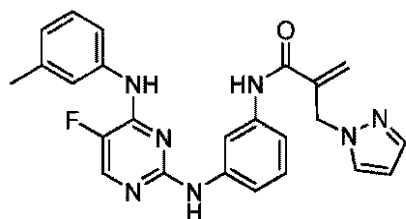
【1561】

(実施例158)

2-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-N-(3-(5-フルオロ-4-(m-トリルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-98の調製

【1562】

【化444】



I-98

【1563】

ステップ3の6の代わりに2-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)アクリロイルクロリドを使用して実施例4で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 466.1 (M+Na)。

【1564】

(実施例159)

(E)-4-(アゼチジン-1-イル)-N-(3-(5-フルオロ-4-(m-トリルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ブタ-2-エンアミド I-123の調製

【1565】

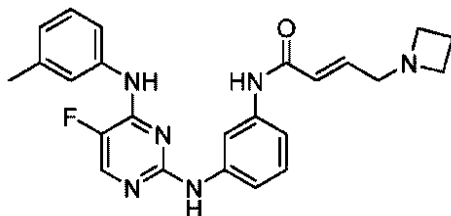
10

20

30

40

【化 4 4 5】

**I-123**

【1 5 6 6】

10

ステップ3の6の代わりに(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブター2-エノイルクロリドを使用して実施例4で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 455.1 (M+N a)。

【1 5 6 7】

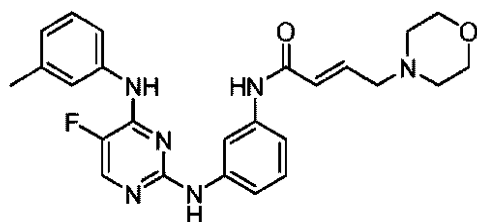
(実施例160)

(E)-N-(3-(5-フルオロ-4-(m-トリルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-4-モルホリノブター2-エンアミド I-102の調製

【1 5 6 8】

【化 4 4 6】

20

**I-102**

【1 5 6 9】

ステップ3の6の代わりに(E)-4-(モルホリン-4-イル)ブター2-エノイルクロリドを使用して実施例4で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 485.3 (M+N a)。

30

【1 5 7 0】

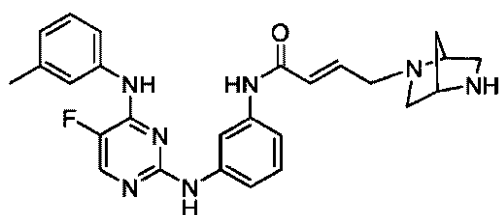
(実施例161)

(E)-4-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-(3-(5-フルオロ-4-(m-トリルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ブター2-エンアミド I-101の調製

【1 5 7 1】

【化 4 4 7】

40

**I-101**

【1 5 7 2】

ステップ3の6の代わりに(E)-4-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ブター2-エノイルクロリドを使用して実施例4で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 496.1 (

50

M + Na)。

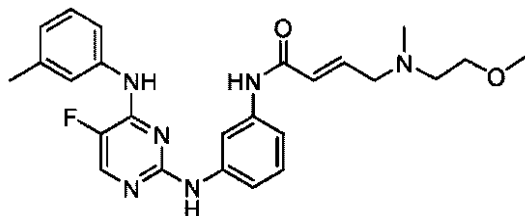
【1573】

(実施例162)

(E)-N-(3-(5-フルオロ-4-(m-トリルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド I-120 の調製

【1574】

【化448】



I-120

【1575】

ステップ3の6の代わりに(E)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ブタ-2-エノイルクロリドを使用して実施例4で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 487.3 (M + Na)。

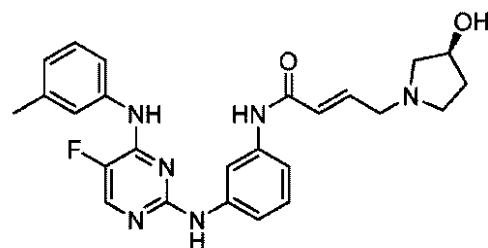
【1576】

(実施例163)

(S, E)-N-(3-(5-フルオロ-4-(m-トリルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド I-99 の調製

【1577】

【化449】



I-99

【1578】

ステップ3の6の代わりに(S, E)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ブタ-2-エノイルクロリドを使用して実施例4で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 485.3 (M + Na)

(実施例164)

(R, E)-N-(3-(5-フルオロ-4-(m-トリルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド I-104 の調製

【1579】

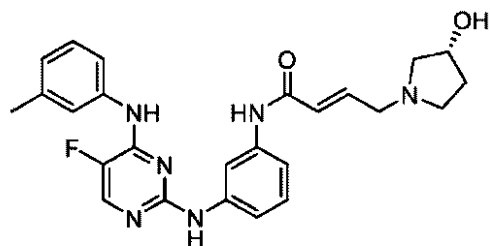
10

20

30

40

【化 4 5 0】

**I-104**

【1 5 8 0】

10

ステップ 3 の 6 の代わりに (R, E) - 4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ブター 2 - エノイルを使用して実施例 4 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 4 8 5 . 3 (M + N a)。

【1 5 8 1】

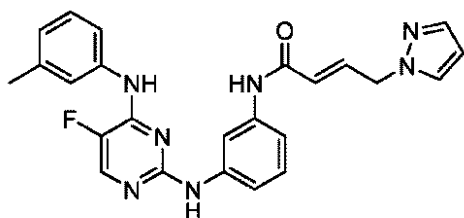
(実施例 1 6 5)

(E) - N - (3 - (5 - フルオロ - 4 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブター 2 - エンアミド I - 1 0 0 の調製

【1 5 8 2】

【化 4 5 1】

20

**I-100**

【1 5 8 3】

30

ステップ 3 の 6 の代わりに (E) - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブター 2 - エノイルクロリドを使用して実施例 4 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 4 6 6 . 1 (M + N a)。

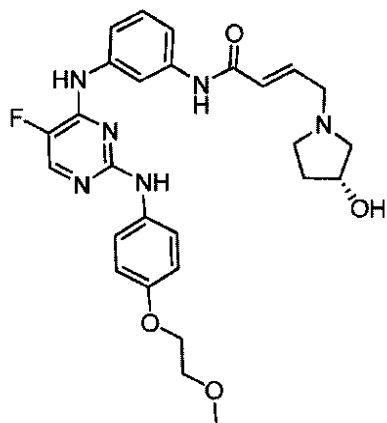
【1 5 8 4】

(実施例 1 6 6)

(R, E) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ブター 2 - エンアミド I - 8 9 の調製

【1 5 8 5】

【化 4 5 2】

**I-89**

10

【1 5 8 6】

ステップ4の7の代わりに(R, E)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ブター-2-エノイルクロリドを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 545.3 (M+N a)。

【1 5 8 7】

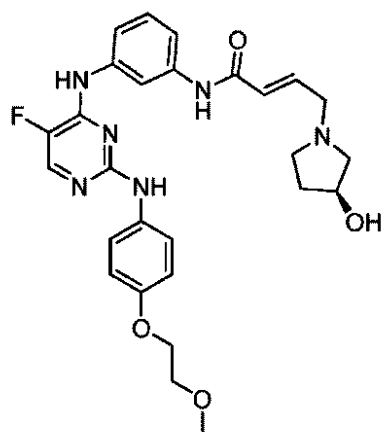
20

(実施例167)

(S, E)-N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ブター-2-エンアミド I-88 の調製

【1 5 8 8】

【化 4 5 3】

**I-88**

30

【1 5 8 9】

40

ステップ4の7の代わりに(S, E)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ブター-2-エノイルクロリドを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 545.3 (M+N a)。

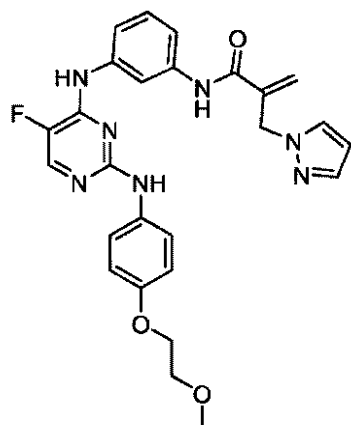
【1 5 9 0】

(実施例168)

2-(1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-85 の調製

【1 5 9 1】

【化 4 5 4】

**I-85**

10

【1 5 9 2】

ステップ 4 の 7 の代わりに 2 - ((1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) アクリロイルクロリドを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 526.1 (M+N a)。

【1 5 9 3】

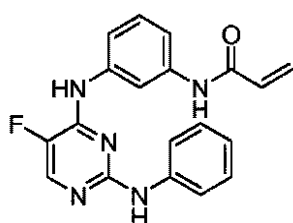
(実施例 169)

N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド I - 28 の調製

20

【1 5 9 4】

【化 4 5 5】

**I-28**

30

【1 5 9 5】

ステップ 2 の 4 の代わりにアニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 372.1 (M+N a)。

【1 5 9 6】

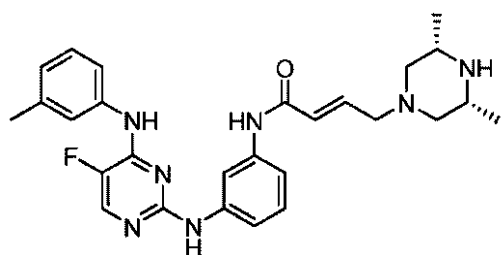
(実施例 170)

(E) - 4 - ((3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - (5 - フルオロ - 4 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ブター - 2 - エンアミド I - 119 の調製

40

【1 5 9 7】

【化 4 5 6】

**I-119**

50

【1598】

ステップ3の6の代わりに(E)-4-((3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ブター-2-エノイルクロリドを使用して実施例4で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS 512.3 (M+Na)。

【1599】

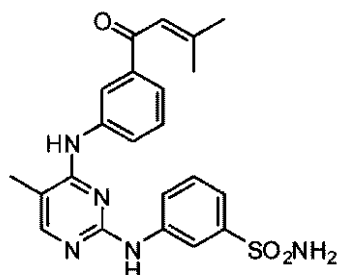
(実施例171)

1-(3-(5-メチル-2-(3-アミノスルホニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-3-メチルブター-2-エン-1-オン I-224の調製

【1600】

【化457】

10



I-224

【1601】

20

ステップ-1の1の代わりに2, 4-ジクロロ-5-メチルピリミジン (pyrimine) およびステップ-2の4の代わりに3-アミノベンゼンスルホンアミドを使用して実施例112で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.97 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 6.88 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.47 (t, $J=7.92$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.0-8.07 (m, 3H), 8.20 (t, $J=7.36$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.37 (s, 1H); LCMS: m/e 438 (M+1)。

【1602】

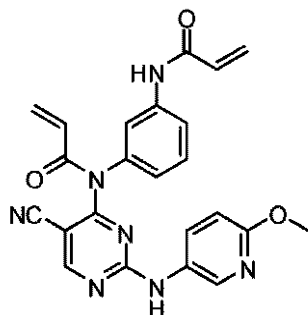
30

(実施例172)

N-(3-アクリルアミドフェニル)-N-(5-シアノ-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)アクリルアミド I-171の調製

【1603】

【化458】



I-171

40

【1604】

ステップ-4で過剰の塩化アクロイルを使用して実施例95で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS m/z: 442.1 (M+H⁺)。

【1605】

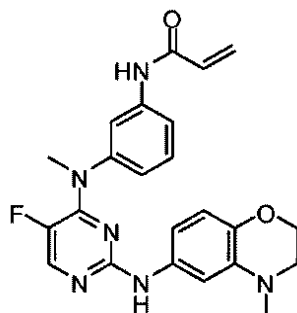
50

(実施例 173)

N-3-(N-メチル-N-(5-フルオロ-2-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノフェニル)アクリルアミド I-127 の調製

【1606】

【化459】



I-127

【1607】

過剰のホルムアルデヒドおよびアセトニトリルおよび酢酸(4:1)中の NaBH_3CN (2当量)で実施例88の生成物を処理することにより標題化合物を調製した。MS m/z : 435.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

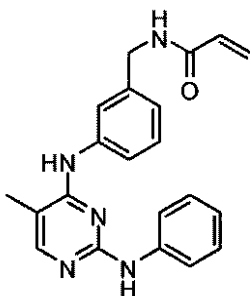
【1608】

(実施例 174)

N-(3-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンジル)アクリルアミド I-205 の調製

【1609】

【化460】



I-205

【1610】

1の代わりに2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジンおよびステップ-1の2の代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルアニリンおよびステップ-2の4の代わりにアニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.13 – 6.96 (m, 4H), 6.36 – 6.25 (m, 2H), 5.97 (dd, $J=10.5, 17.0$ Hz, 1H), 5.78 (bs, 1H), 5.63 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H). MS: $m/e=360$ (M^++1)。

【1611】

(実施例 175)

(E)-3-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベ

10

20

30

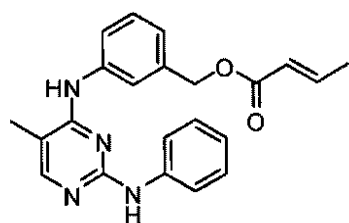
40

50

ンジルブター 2-エノエート I-246 の調製

【1612】

【化461】



I-246

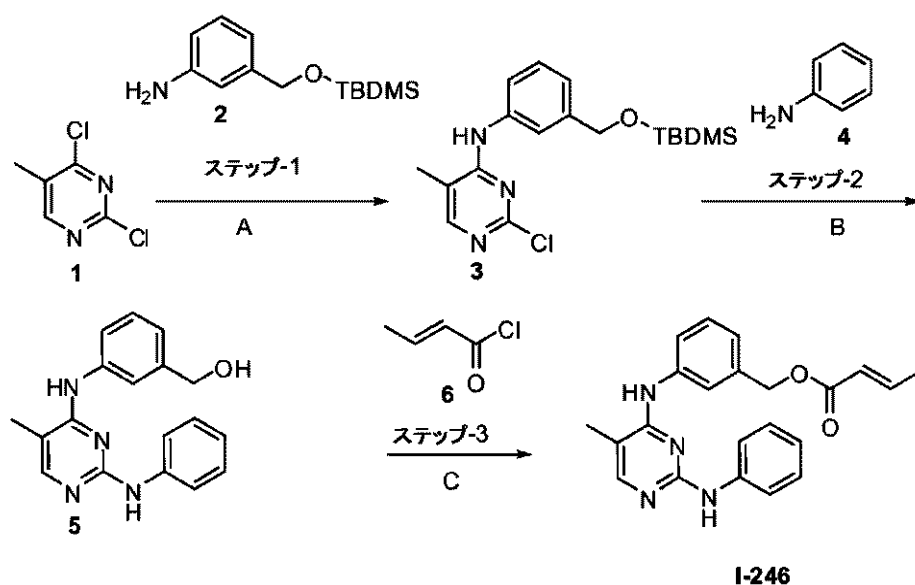
10

【1613】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1614】

【化462】



20

30

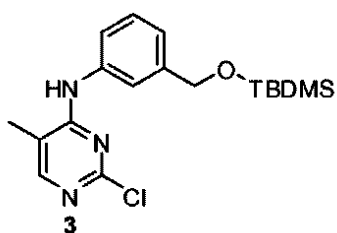
【1615】

A) 2、キサントホス、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 Cs_2CO_3 、 CH_3CN 、 90°C 、12時間；B) 4、 $t\text{-BuOH}$ 、 90°C 、4時間；C) 6、TEA、DCM、 -30°C 、5分間

ステップ-1

【1616】

【化463】



40

【1617】

アセトニトリル (5 mL) 中の 1 (0.34 g、2.08 mmol) の攪拌溶液に Cs_2CO_3 (1.09 g、3.35 mmol)、キサントホス (0.024 g、0.041 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38 mg、0.04 mmol) および 2 (0.5 g、

50

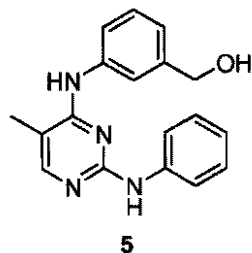
2. 1 mmol) を室温で N_2 雰囲気下で加えた。アルゴンガスを反応混合物に 1 時間パージし、90℃で 12 時間攪拌した。反応の進行を TLC でモニターした。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を減圧下濃縮した。粗製化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3 (0.56 g、29.16%) を明黄色の液体として得た。 ^1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 8.0 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), (t, $J=7.5$ Hz, 1H), (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). MS: $m/e = 364 [M^+ + 1]$ 。

【1618】

ステップー 2

【1619】

【化464】



【1620】

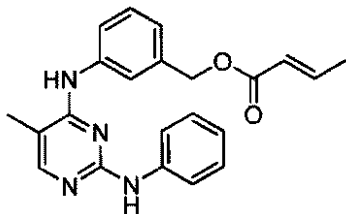
t-BuOH (1.5 mL) 中の 3 (0.07 g、0.19 mmol) の攪拌溶液に室温でアニリン (4) (0.018 g、0.19 mmol) を加えた。反応混合物を 90℃まで加熱し、4 時間同温で攪拌した。反応の進行を TLC でモニターした。出発材料完了後、揮発性物質を減圧下除去して、5 (0.033 g、55.9%) を明黄色の固体として得た。 ^1H -NMR ($DMSO-d_6$, 500 MHz): δ 10.45 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58–7.01 (m, 9H), 4.50 (s, 2H), 2.16 (s, 3H). MS: $m/e = 307 [M^+ + 1]$ 。

【1621】

ステップー 3

【1622】

【化465】



【1623】

DCM (5 mL) 中の 5 (0.5 g、1.63 mmol) の攪拌溶液に 6 (0.18 g、1.72 mmol)、次いで TEA (0.66 mL、4.78 mmol) を -30℃で N_2 雰囲気下で加えた。反応混合物を 5 分間 -30℃で攪拌し、反応の進行を TLC でモニターした。反応完了後、水でクエンチし、DCM (2×50 mL) で抽出した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物の異性体混合物 50 mg を得た。DCM (2 mL) 中のこの混合物を室温にて DBU (0.02 g、0.127 mmol) で処理した。

反応混合物を2時間室温で攪拌し、水でクエンチし、DCM (2×10 mL) で抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮して、I-246 (0.05 g、10%) を明黄色の固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58–7.51 (m, 3H), 7.34 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.30–7.23 (m, 3H), 7.13 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.08–6.96 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.87 (dd, J=1.5, 15.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.87 (dd, J=2.0, 7.0 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 166.3, 159.1, 158.4, 155.4, 145.3, 139.9, 138.9, 137.0, 128.9, 128.7, 123.2, 122.4, 121.9, 121.2, 121.0, 119.3, 105.2, 65.7, 17.9, 13.2. MS: m/e = 375 [M⁺ + 1]。

10

【1624】

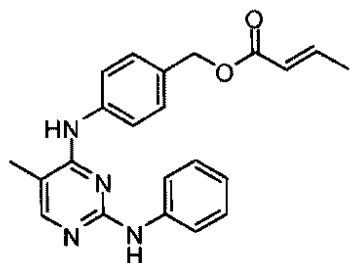
(実施例176)

(E)-4-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンジルブター2-エノエート I-60 の調製

【1625】

【化466】

20



I-60

【1626】

ステップ1の2の代わりに4-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)アニリンを使用して実施例175で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.19 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.42–7.36 (m, 3H), 7.28–7.22 (m, 1H), 7.08–6.98 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.89 (dd, J=12.5, 14.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (dd, J=1.5, 7.0 Hz, 3H). MS: m/e = 375 [M⁺ + 1]。

30

【1627】

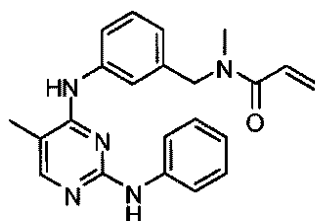
(実施例177)

N-メチル-N-(3-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンジル)アクリルアミド I-220 の調製

40

【1628】

【化 4 6 7】

**I-220**

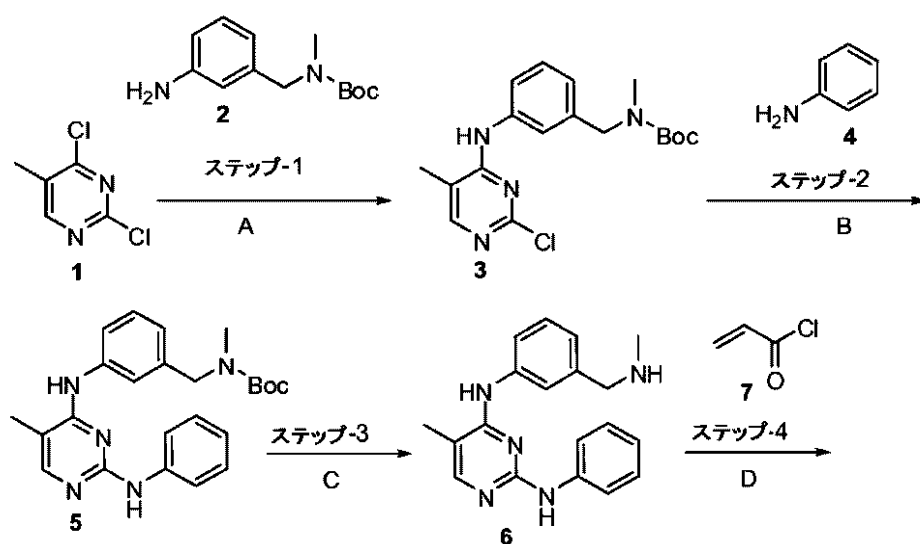
【1 6 2 9】

10

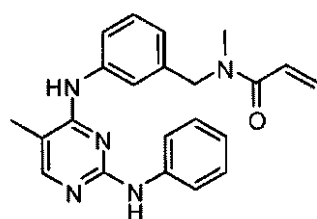
以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1 6 3 0】

【化 4 6 8】



20

**I-220**

30

【1 6 3 1】

A) 2、キサントホス、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 Cs_2CO_3 、 CH_3CN 、 100°C 、12時間；B) 4、 $t\text{-BuOH}$ 、 90°C 、4時間；C) 10N HCl 、DCM、室温、30分間；D) 7、TEA、DCM、 -10°C 、10分間。

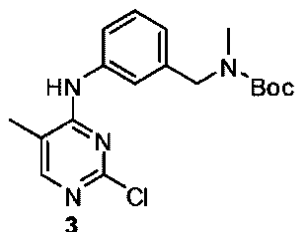
40

【1 6 3 2】

ステップ-1

【1 6 3 3】

【化 4 6 9】



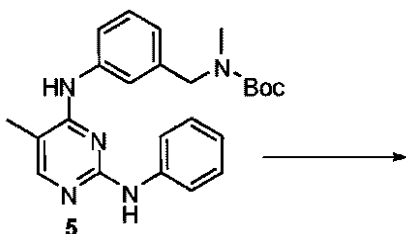
【1 6 3 4】

アセトニトリル (26.7 mL) 中の **1** (2.6 g、15.7 mmol) の攪拌溶液に **2** (2.67 g、11.3 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.31 g、0.33 mmol)、キサントホス (0.52 g、0.89 mmol) および Cs_2CO_3 (6.6 g、20.0 mmol) を加えた。次いでアルゴンを1時間パージすることにより反応混合物を脱気し、100℃に12時間さらに加熱した。反応完了後 (TLCでモニターした)、セライト床に通して反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた粗製物質をカラムクロマトグラフィーで精製して (60~120メッシュシリカゲル; 20%酢酸エチル/ヘキサン)、**3** (2.32 g、56.71%) を明茶色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 8.01 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (bs, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

ステップー 2

【1 6 3 5】

【化 4 7 0】



【1 6 3 6】

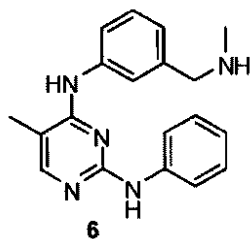
$t\text{-BuOH}$ (11.6 mL) 中の **3** (2.32 g、6.0 mmol) の攪拌溶液に室温で **4** (0.65 g、6.9 mmol) を加え、反応混合物を48時間さらに加熱還流させた。反応の進行をTLCでモニターした。反応完了後、減圧下、 $t\text{-BuOH}$ を乾固するまで濃縮して、**5** (2.3 g、85.82%) を明黄色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz): 10.32 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 4H), 7.24 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.41, 1.34 (sが2本, 9H). MS: $m/e = 420$ ($\text{M}^+ + 1$).

【1 6 3 7】

ステップー 3

【1 6 3 8】

【化 4 7 1】



【1 6 3 9】

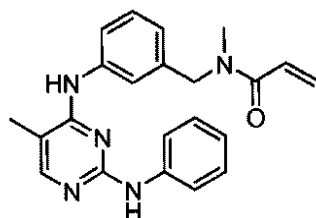
DCM (5 mL) 中の 5 (0.05 mg、0.11 mmol) の攪拌溶液に 37% HCl (1.0 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応完了後 (TLC でモニターした)、揮発性物質を減圧下除去した。水層を 0℃ まで冷却し、10% NaOH 溶液で pH 約 8~9 まで塩基性化し、DCM (50 mL) で抽出した。有機部分を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧蒸発させて、6 (0.015 g、48.36%) を明黄色の固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). MS: m/e = 320 (M⁺ + 1).

【1 6 4 0】

ステップー 4

【1 6 4 1】

【化 4 7 2】

**I-220**

【1 6 4 2】

DCM (12 mL) 中の 6 (0.3 g、0.94 mmol) の攪拌溶液に TEA (0.10 g、0.99 mmol) および 7 (0.08 g、0.88 mmol) を 5 分間 -10℃ で不活性雰囲気下で滴下した。次いで反応混合物を -10℃ で 5~10 分間攪拌した。反応完了後 (TLC でモニターした)、反応混合物をでクエンチし、冷水 (5 mL) および DCM (2 × 50 mL) で抽出した。DCM 層を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィーで精製して (60~120 メッシュシリカゲル; 30% 酢酸エチル/ヘキサン)、I-220 (0.15 g、42.85%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 80℃): δ 8.48 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 4H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 2.5, 15.3 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). MS: m/e = 374 (M⁺ + 1).

【1 6 4 3】

(実施例 178)

10

20

30

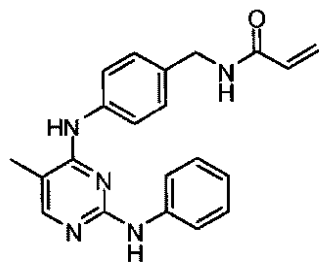
40

50

N-メチル-N-(4-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンジル)アクリルアミド I-219 の調製

【1644】

【化473】



I-219

10

【1645】

ステップ1の2の代わりにtert-ブチル-4-アミノベンジル(メチル)-カルバメートを使用して実施例177で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 80°C):

8.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 4H), 6.86 – 6.75 (m, 2H), 6.14 (dd, J=2.5, 17.0 Hz, 1H), 5.67 (d, J=15.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). MS: m/e = 374 (M⁺ + 1).

20

【1646】

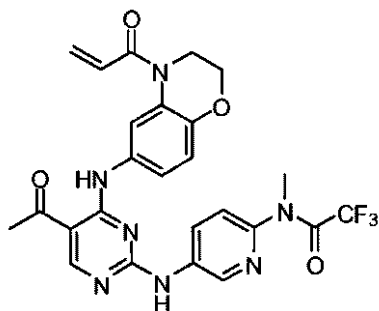
(実施例179)

N-(5-(5-アセチル-4-(4-アクリロイル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを6-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド I-142 の調製

【1647】

【化474】

30



I-142

40

【1648】

ステップ5の9の代わりに5-アミノ-2-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ピリジンを使用して実施例42で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 542.2 (ES⁺), 540.2 (ES⁻).

【1649】

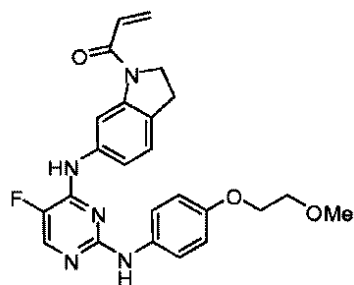
(実施例180)

1-(6-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)インドリン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン I-94 の調製

50

【1650】

【化475】

**I-94**

10

【1651】

ステップ1の2の代わりにN-Boc-6-アミノインドリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC-MS: m/z 450.1 (ES+), 448.1 (ES-).

【1652】

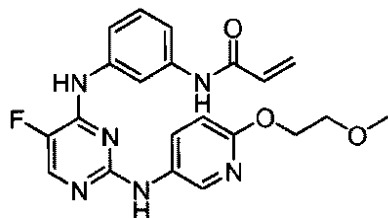
(実施例181)

N-(3-(5-フルオロ-2-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-103の調製

【1653】

20

【化476】

**I-103**

【1654】

30

ステップ2の4の代わりに3-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)ピリジンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆ 痕跡量) δ ppm: 3.44 (s, 3H), 3.75 (t, J=4.4 Hz, 2H), 4.43 (t, J=4.4 Hz, 2H), 5.81 (dd, J=1.8 & 9.6 Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.80 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.80 (dd, J=2.8 & 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.32 (d, J=2.9 Hz, 1H); LCMS: m/e 425.1 (M+1).

40

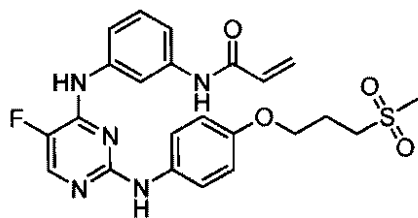
【1655】

(実施例182)

N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(3-メチルスルホニルプロポキシ)フェニル)アミノピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-97の調製

【1656】

【化 4 7 7】

**I-97**

【1 6 5 7】

10

ステップ 2 の 4 の代わりに 4 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) アニリンを使用して実施例 20 に記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って T F A 塩として標題化合物を調製した。 ^1H NMR (CDCl_3 + $\text{DMSO}-d_6$ 痕跡量) δ ppm : 1. 9 5 (m , 2 H) , 2. 6 7 (s , 3 H) , 2. 9 8 (m , 5 H) , 3. 7 4 (t , $J=6.0$ Hz , 2 H) , 5. 4 5 (dd , $J=4.1$ & 7. 3 Hz , 1 H) , 6. 0 7 (m , 2 H) , 6. 4 8 (d , $J=8.2$ Hz , 1 H) , 6. 7 7 (m , 4 H) , 7. 0 9 (d , $J=7.4$ Hz , 1 H) , 7. 5 1 (d , $J=4.1$ Hz , 1 H) , 7. 7 0 (b r , 1 H) ; LCMS : m/e 486. 1 (M+1) 。

【1 6 5 8】

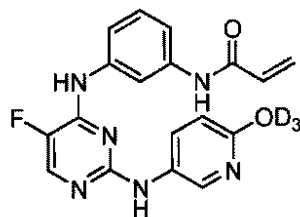
20

(実施例 1 8 3)

N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - (6 - (トリジュウテリオ (d e u t e r e o) メトキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド I - 9 5 の調製

【1 6 5 9】

【化 4 7 8】

**I-95**

30

【1 6 6 0】

ステップ 2 の 4 の代わりに 6 - (トリジュウテリオ (d e u t e r i o) メトキシ) ピリジン - 3 - アミンを使用して実施例 20 に記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って T F A 塩として標題化合物を調製した。 ^1H NMR (CDCl_3 + $\text{DMSO}-d_6$ 痕跡量) δ ppm : 5. 7 8 (dd , $J=3.7$ & 7. 8 Hz , 1 H) , 6. 4 0 (m , 2 H) , 6. 7 1 (d , $J=8.7$ Hz , 1 H) , 7. 3 (m , 3 H) , 7. 7 5 (dd , $J=2.7$ & 8. 7 Hz , 1 H) , 7. 8 2 (d , $J=4.6$ Hz , 1 H) , 7. 9 5 (s , 1 H) , 8. 3 3 (d , $J=2.3$ Hz , 1 H) ; LCMS : m/e 384. 1 (M+1) 。

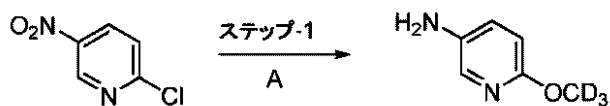
40

【1 6 6 1】

中間体 6 - (トリジュウテリオ (d e u t r a t e d) メトキシ) ピリジン - 3 - アミンを以下のスキームにより調製した。

【1 6 6 2】

【化 4 7 9】



【1 6 6 3】

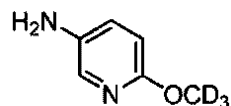
A) NaH、CD₃OD、室温；BH₃・NMe₃、Pd(OH)₂

ステップ 1

【1 6 6 4】

【化 4 8 0】

10



【1 6 6 5】

0℃で5mLのCD₃OD中のNaH(60%、0.30g)に2-クロロ-5-ニトロピリジン(1.0g)を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物にBH₃・NMe₃(550mg)およびPd(OH)₂(100mg)を加えた。得られた混合物を2時間還流させた。冷却後、混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製して、所望の6-(トリジュウテリオ(deuterated)メトキシ)ピリジン-3-アミン(130mg)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ ppm: 3.30(br, 2H), 6.60(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.03(dd, J=3.2 & 8.7 Hz, 1H), 7.66(d, J=3.2 Hz, 1H)。

20

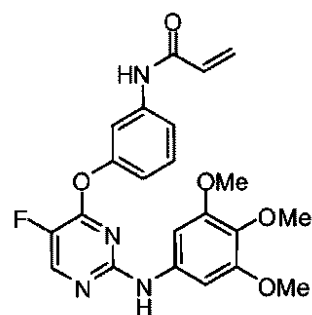
(実施例 184)

N-(3-(5-フルオロ-2(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド I-148 の調製

【1 6 6 6】

【化 4 8 1】

30

**I-148**

【1 6 6 7】

40

ステップ-2の4の代わりに3,4,5-トリメトキシアニリンを使用して実施例98で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS:m/e 441 [M+1]。

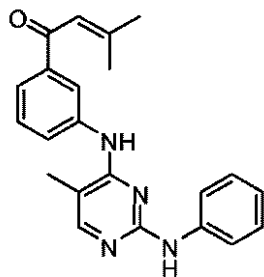
【1 6 6 8】

(実施例 185)

3-メチル-1-(3-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)フェニル)ブタ-2-エン-1-オン I-232 の調製

【1 6 6 9】

【化 4 8 2】

**I-232**

10

【1 6 7 0】

ステップ 1 の 1 の代わりに 2, 4-ジクロロ-5-メチルピリミジンおよびステップ 2 の 4 の代わりにアニリンを使用して実施例 112 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.97 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.97 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.24 (t, J=10.36 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.44 (t, J=10.64 Hz, 1H), 7.53 (d, J=10.48 Hz, 2H), 7.68 (d, J=10.28 Hz, 1H), 7.94 (d, J=10 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H); LCMS: m/e 359 (M+1)。

20

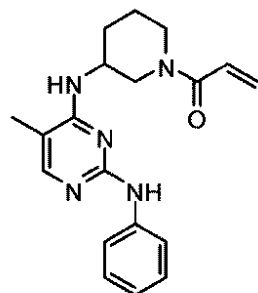
【1 6 7 1】

(実施例 186)

1-(3-(5-メチル-2-フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ(ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン I-27 の調製

【1 6 7 2】

【化 4 8 3】

**I-27**

30

【1 6 7 3】

ステップ 1 の 1 の代わりに 1-tert-ブトキシカルボニル-3-アミノピペリジンを使用して実施例 1 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.30-1.50 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.75-3.31 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.10-4.15 & 4.40-4.47 (m, 1H), 5.49 & 5.70 (各々 d, J=10.8 Hz & d, J=9.2 Hz, 全体で 1H), 6.02 & 6.13 (各々 d, J=17.6 Hz & d, J=16.8 Hz, 全体で 1H), 6.25-6.40 (m, 1H), 6.63 & 6.80-6.90 (各々 dd, J=10.8, 16.8 Hz & m, 全体で 1H), 6.75-6.85 (m, 1H), 7.15 (t, J=8 Hz, 2H), 7.69 (bs, 3H), 8.81 (s, 1H); LCMS: m/e

40

50

e 3 3 7 . 8 (M+1)。

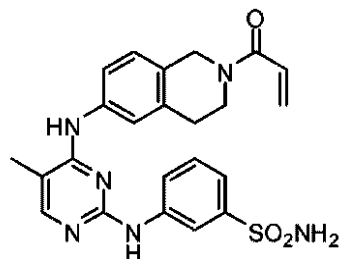
【1 6 7 4】

(実施例 1 8 7)

3-(4-(2-アクリロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド I-40 の調製

【1 6 7 5】

【化 4 8 4】



I-40

10

【1 6 7 6】

ステップ 1 の 1 の代わりに 6-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを使用して実施例 1 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.10 (s, 3H), 2.80-2.83 (m, 2H), 3.75-3.90 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 5.71-5.74 (m, 1H), 6.16 (dd, J=2.32 & 16.76 Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); LC MS: m/e 464.8 (M+1)。

20

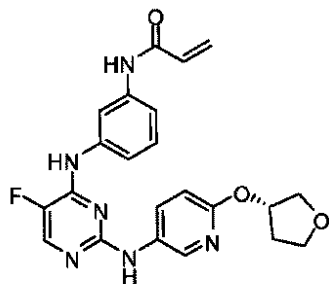
【1 6 7 7】

(実施例 1 8 8)

(S)-N-(3-(5-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-54 の調製

【1 6 7 8】

【化 4 8 5】



I-54

40

【1 6 7 9】

ステップ 2 の 4 の代わりに (S)-3-アミノ-6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)ピリジンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS: m/e = 437 [M+1]。

【1 6 8 0】

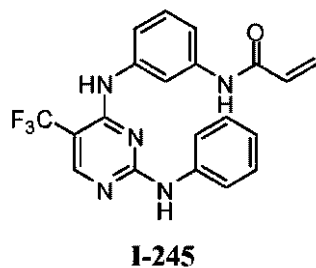
(実施例 1 8 9)

50

N-(3-(5-トリフルオロメチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-245 の調製

【1681】

【化486】



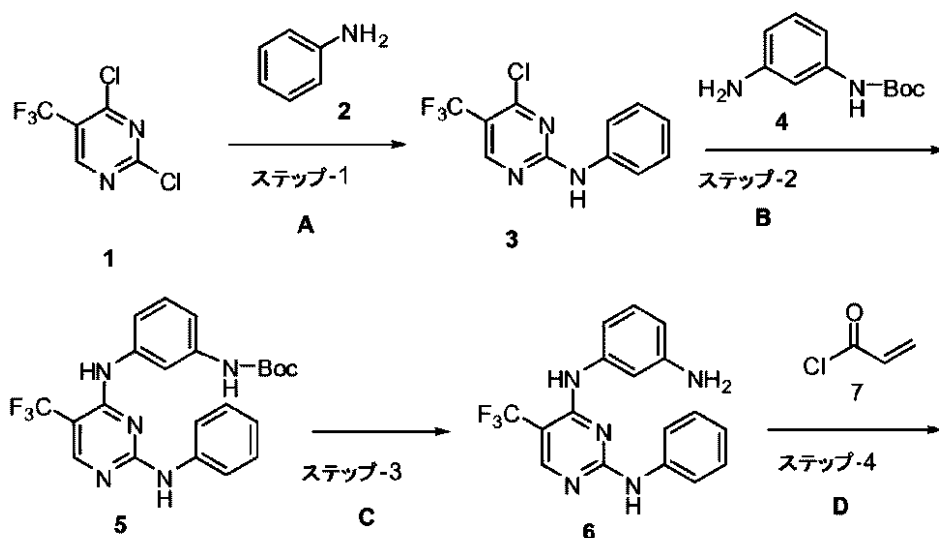
10

【1682】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

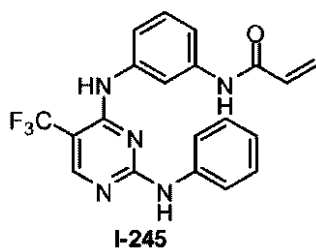
【1683】

【化487】



20

30



【1684】

A) 2、 ZnCl_2 、DCE、 $t\text{-BuOH}$ (1:1)、 0°C 、30分間；B) 4、DMF、DIEPA、 70°C 、16時間；C) TFA、DCM、室温、1時間；D) 7、TEA、DCM。

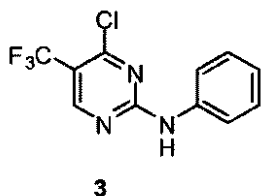
【1685】

ステップ-1

【1686】

40

【化 4 8 8】



【1 6 8 7】

t B u O H / D C E の 1 : 1 混合物 8 0 m L 中の 1 (2 g 、 9 . 2 m m o l) の 冷 (0 ° C) 溶液に塩化亜鉛 (エーテル中の 1 M 溶液 1 1 m L 、 1 . 2 当量) を加えた。1 時間後、2 (0 . 8 5 8 g 、 9 . 2 m m o l) を加え、次いで 1 0 m L の D C E / t - B u O H 中のトリエチルアミン (1 . 0 3 g ; 1 . 1 当量) を滴下した。3 0 分間攪拌後、溶媒を減圧下除去し、残渣を酢酸エチル (5 0 m L) に溶解させ、ブライン (1 0 m L) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。E t O A c / ヘキサン (1 : 9) からの結晶化後、所望の生成物 3 を白色の固体として得た (2 g 、 8 0 %)

10

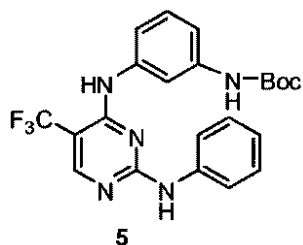
【1 6 8 8】

ステップー 2

【1 6 8 9】

【化 4 8 9】

20



【1 6 9 0】

D M F (1 0 m L) 中の 3 (0 . 5 g 、 1 . 8 2 m m o l) および 4 (0 . 3 8 g 、 1 . 8 3 m m o l) の溶液に D I P E A (0 . 2 8 3 g 、 2 . 1 9 2 m m o l) を加え、混合物を 6 0 ° C にアルゴン雰囲気下で 1 6 時間加熱した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル (5 0 m L) に溶解させ、ブライン (1 0 m L) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。粗製混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して (溶離液 : E t O A c / ヘキサン 1 : 1) 、5 を白色の固体 (0 . 4 8 g 、 6 0 %) として得た。

30

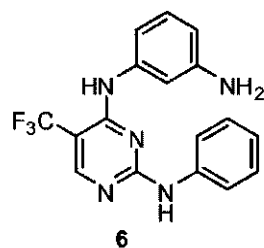
【1 6 9 1】

ステップー 3

【1 6 9 2】

【化 4 9 0】

40



【1 6 9 3】

C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) 中の 6 (0 . 2 5 g 、 0 . 6 3 m m o l) の溶液にトリフルオロ酢酸 (2 m L) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣を C H ₂ C l ₂ に溶解させ、1 0 % N a H C O ₃ 水溶液で洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄

50

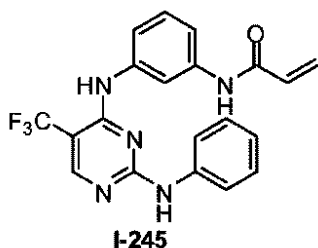
)、濾過し、減圧蒸発させて、遊離アミンを白色の固体として得た。

【1694】

ステップー4

【1695】

【化491】



10

【1696】

アルゴン雰囲気下で -40°C に冷却されたDCM (20 mL) 中の6 (0.2 g) の攪拌溶液にトリエチルアミンを加え、次いで7 (0.069 g、0.686 mmol) を滴下した。得られた混合物を -40°C で10分間攪拌した。反応混合物をDCM (50 mL) で希釈し、ブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧蒸発させた。溶離液として (MeOH-EtOAc 5:95) を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、目標の化合物 I-245 を得た。 ^1H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60–7.05 (m, 7H), 6.90 (m, 1H), 6.35 (m, 2H), 5.75 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H).

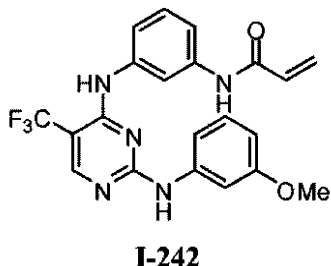
20

(実施例190)

N-(3-(5-トリフルオロメチル-2-(3-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-242 の調製

【1697】

【化492】



30

【1698】

ステップー1の2の代わりに3-メトキシアニリンを使用して実施例189で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.37–7.09 (m, 5H), 6.53 (m, 1H), 6.41 (m, 2H), 5.79 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H).

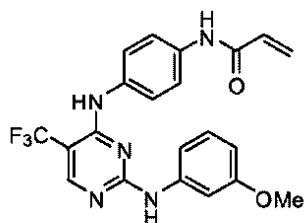
40

(実施例191)

N-(4-(5-トリフルオロメチル-2-(3-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-236 の調製

【1699】

【化 4 9 3】

**I-236**

【1 7 0 0】

10

ステップ-1の2の代わりに3-メトキシアニリンおよびステップ-2の4の代わりに4-アミノ-N-tert-ブトキシカルボニルアニリンを使用して実施例189で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.70 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.51 (m, 1H), 6.44 (m, 2H), 5.80 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H).

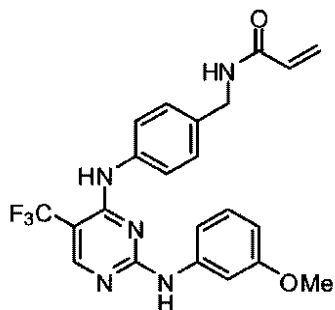
(実施例192)

N-(4-(5-トリフルオロメチル-2-(3-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)メチルアクリルアミド I-235の調製

20

【1 7 0 1】

【化 4 9 4】

**I-235**

30

【1 7 0 2】

ステップ-1の2の代わりに3-メトキシアニリンおよびステップ-2の4の代わりに4-アミノフェニルメチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミンを使用して実施例189で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.60 (m, 1H), 6.34 (m, 2H), 5.75 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

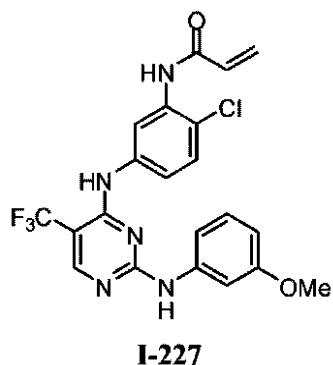
40

(実施例193)

N-(4-クロロ-3-(5-トリフルオロメチル-2-(3-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-227の調製

【1 7 0 3】

【化 4 9 5】



10

【1 7 0 4】

ステップ 1 の 2 の代わりに 3-メトキシアニリンおよびステップ 2 の 4 の代わりに N-tert-ブトキシカルボニル (carbonyl)-3-アミノ-6-クロロアニリンを使用して実施例 189 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), δ 8.08 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.21-7.07 (m, 3H), 6.60-6.36 (m, 3H), 5.84 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

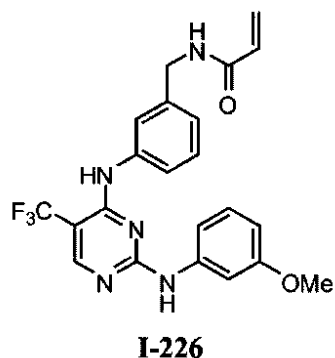
(実施例 194)

20

N-(3-(5-トリフルオロメチル-2-(3-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)メチルアクリルアミド I-226 の調製

【1 7 0 5】

【化 4 9 6】



30

【1 7 0 6】

ステップ 1 の 2 の代わりに 3-メトキシアニリンおよびステップ 2 の 4 の代わりに 3-アミノフェニルメチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミンを使用して実施例 189 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.71-7.33 (m, 3H), 7.21-7.08 (m, 4H), 6.57 (m, 1H), 6.26 (d, J=4 Hz, 2H), 5.69 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).

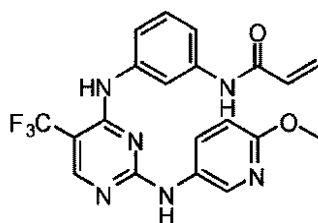
40

(実施例 195)

N-(4-(5-トリフルオロメチル-2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-218 の調製

【1 7 0 7】

【化 4 9 7】

**I-218**

【1 7 0 8】

10

ステップ 1 の 2 の代わりに 3-アミノ-6-メトキシピリジンを使用して実施例 1 8 9 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.90–7.78 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 5.75 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

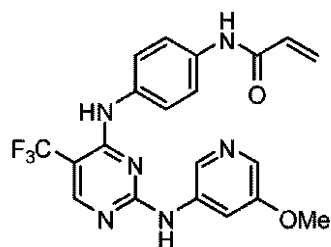
(実施例 1 9 6)

N-(4-(5-トリフルオロメチル-2-(5-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-214 の調製

【1 7 0 9】

20

【化 4 9 8】

**I-214**

【1 7 1 0】

30

ステップ 1 の 2 の代わりに 3-アミノ-5-メトキシピリジンおよびステップ 2 の 4 の代わりに 4-アミノ-N-tert-ブトキシカルボニルアニリンを使用して実施例 1 8 9 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS: $m/e = 431$ [$M+1$].

【1 7 1 1】

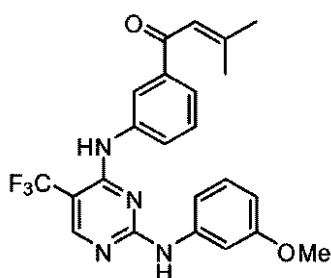
(実施例 1 9 7)

1-(3-(5-トリフルオロメチル-2-(3-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-3-メチルブター-2-エン-1-オン I-225 の調製

【1 7 1 2】

40

【化 4 9 9】

**I-225**

50

【1713】

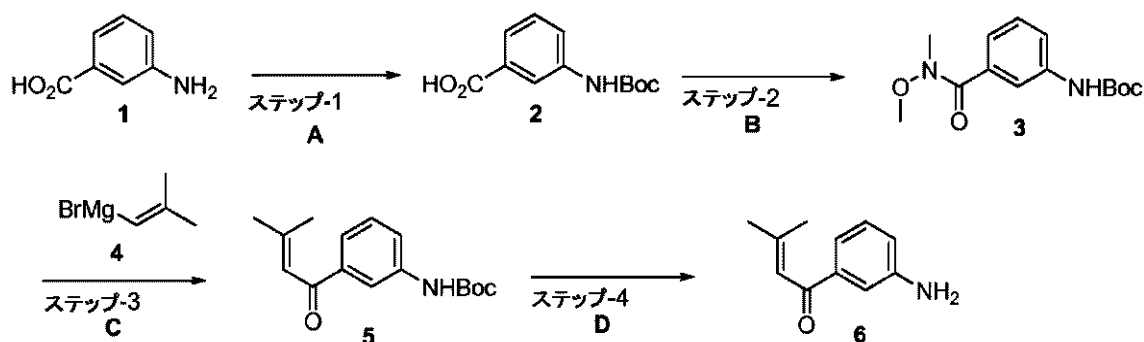
ステップ-1の2の代わりに3-メトキシアニリンおよびステップ-2の4の代わりに1-(3-アミノフェニル)-3-メチルブタ-2-エン-1-オンを使用して実施例189で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), δ 8.38 (s, 1H), 7.99-7.77 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.20-7.01 (m, 4H), 6.68-6.60 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

1-(3-アミノフェニル)-3-メチルブタ-2-エン-1-オンを以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って調製した。

10

【1714】

【化500】



20

【1715】

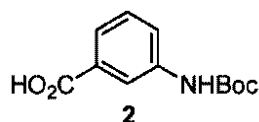
A) Boc₂O、NEt₃、DMAP、DCM; B) NHMe(OMe)-HCl、TB TU、DCM、0℃から室温; C) 4、THF、0℃から室温; D) TFA、DCM。

【1716】

ステップ-1

【1717】

【化501】



30

【1718】

Et₃N (3.4 mL、2.4 mmol、1.2当量)およびDMAP (122 mg、1.0 mmol、5 mol%)を含有するCH₂Cl₂ (100 mL)中の1 (2.70 g、2.0 mmol)の溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート (6.54 g、3.0 mmol、1.5当量)を加えた。混合物をCaCl₂乾燥管下で終夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をエーテル (50 mL) および水 (50 mL) の間に分配した。水相をエーテルで抽出し、次いで1N HClでpH3に酸性化し、EtOAc (2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、NaSO₄で乾燥した。濃縮して粗製生成物を得、それをEtOAc/ヘキサンから再結晶化して、2 (2.92 g、62%)を得た。

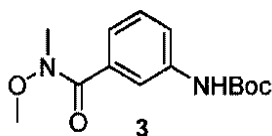
40

【1719】

ステップ-2

【1720】

【化 5 0 2】



【1 7 2 1】

0℃でDCM (30 mL) 中の2 (1.5 g、6.33 mmol)、N-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩 (614 mg、6.33 mmol)、およびTBTU (2.05 g、6.33 mmol) の混合物にNEt₃ (2.7 mL、19 mmol、3当量) を加えた。混合物を30分間0℃で、次いで室温で2時間攪拌し、このときHPLC分析は反応

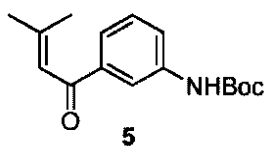
10

【1 7 2 2】

ステップー 3

【1 7 2 3】

【化 5 0 3】



20

【1 7 2 4】

0℃でAr下のTHF (3 mL) 中の3 (546 mg、1.95 mmol) の溶液に4 (THF中の0.5 M、9.75 mL、4.9 mmol、2.5当量) を滴下した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで冷却浴を除去し、反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、5%クエン酸溶液でクエンチした。水 (10 mL) で希釈後、水相をエーテル (2×15 mL) で抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、NaSO₄で乾燥した。濃縮して5 (82%) を黄色の固体として得、それは次のステップで直接使用するのに十分に純粋であった。

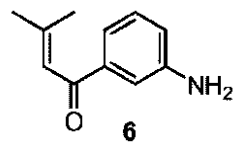
30

【1 7 2 5】

ステップー 4

【1 7 2 6】

【化 5 0 4】



【1 7 2 7】

400 mgの5の試料を5 mLの1:3 CH₂Cl₂:トリフルオロ酢酸で処理し、得られた溶液を室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣をCH₂Cl₂に再溶解させ、3回再蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂に再び溶解させ、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。CH₂Cl₂層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、6を白色の固体として得、それを次の反応で直接使用した。

40

【1 7 2 8】

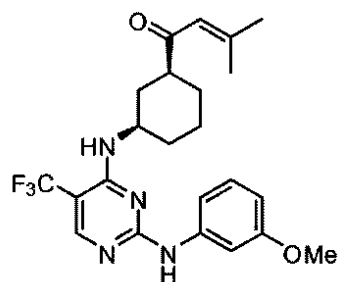
(実施例 198)

1-(3-(2-(3-メトキシフェニルアミノ)-5-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキシル)-3-メチルブター-2-エン-1-オン I-213の調製

50

【1729】

【化505】

**I-213**

10

【1730】

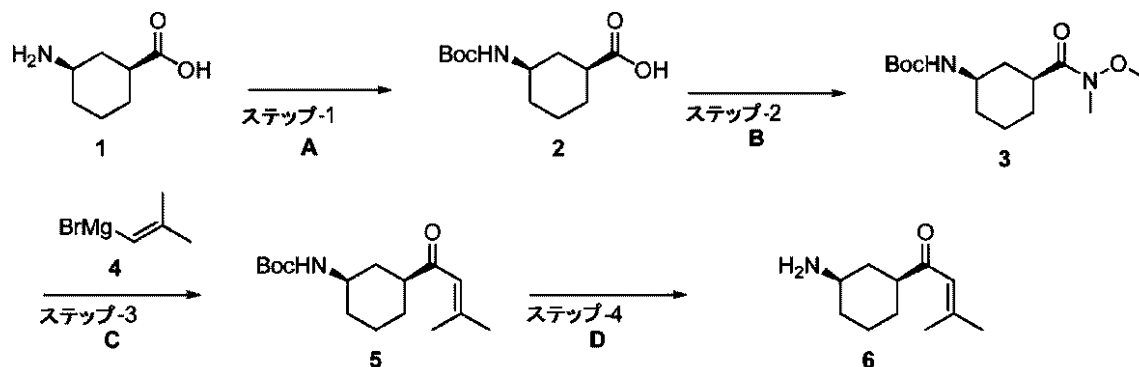
ステップ1の2の代わりに3-メトキシアニリンおよびステップ2の4の代わりに (d, l)-cis-1-(3-アミノシクロヘキシル)-3-メチルブタ-2-エン-1-オンを使用して実施例189で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って 標題化合物を調製した。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19-7.0 (m, 3H), 6.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.89-1.15 (m, 14H).

20

(D, L)-cis-1-(3-アミノシクロヘキシル)-3-メチルブタ-2-エン-1-オンを以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って調製した。

【1731】

【化506】



30

【1732】

A) Boc₂O、Na₂CO₃、アセトン、H₂O; B) NHMe(OMe)-HCl、TBTU、DCM、0℃から室温; C) 4、THF、0℃から室温; D) TFA、DCM。

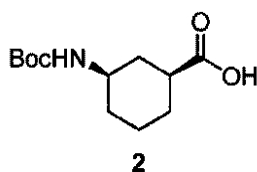
40

【1733】

ステップ1

【1734】

【化507】

**2**

【1735】

50

Na_2CO_3 (3.0 g、28.2 mmol) およびアセトン (100 mL) を含有する水 (150 mL) 中の (±)-1 (4.05 g、28.2 mmol) の攪拌溶液に BOC_2O (7.4 g、33.8 mmol、1.2 当量) を加え、混合物を 25℃ で終夜攪拌した。アセトンをストリッピングし、水層をエーテル (2×) で抽出した。水層を pH 3 まで酸性化し、沈殿した生成物を集め、水で洗浄した。生成物を真空オーブン中で終夜乾燥して、2 (5.90 g、85%) を白色の固体として得た。

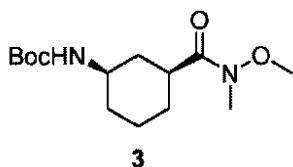
【1736】

ステップー 2

【1737】

【化508】

10



【1738】

0℃で CH_2Cl_2 (40 mL) 中の 2 (2.45 g、10.1 mmol)、TBTU (3.44 g、10.6 mmol、1.05 当量) および N-メチル-N-メトキシアミン塩酸塩 (1.03 g、10.6 mmol、1.05 当量) の攪拌溶液にトリエチルアミン (4.25 mL、30.3 mmol、3 当量) を加えた。混合物を 0℃ で 20 分間攪拌し、浴を除去し、攪拌を 3 時間 25℃ で続けた。水でクエンチ後、 CH_2Cl_2 をストリッピングし、残渣をエーテルおよび水の間に分配した。水相をエーテルで抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させて、3 (2.37 g、82%) を白色の固体として得た。

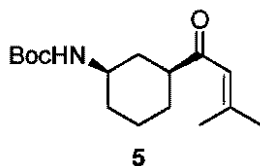
20

【1739】

ステップー 3

【1740】

【化509】



30

【1741】

0℃でアルゴン下の THF (20 mL) 中の 3 (1.23 g、4.32 mmol) の溶液に 4 (2.7 mL、THF 中の 0.5 M、10.8 mmol、2.5 当量) を滴下した。添加完了後、混合物を 0℃ で 30 分間、次いで室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで 5% クエン酸溶液 (5 mL) でクエンチした。水で希釈後、混合物をエーテル (2×) で抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、 NaSO_4 で乾燥した。蒸発させるとオレンジ色の残渣が残り、それをヘキサン中の 20% EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで処理して、5 (600 mg、56%) を明黄色の固体として得た。

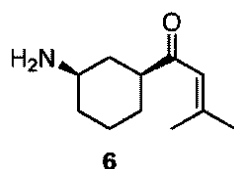
40

【1742】

ステップー 4

【1743】

【化 5 1 0】



【1 7 4 4】

500 mg の 5 の試料を 6 mL の 1 : 3 CH_2Cl_2 : トリフルオロ酢酸で処理し、得られた溶液を室温で 15 分間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣を CH_2Cl_2 に再溶解させ、3 回再蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 に再び溶解させ、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。 CH_2Cl_2 層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、6 を白色の固体として得、それを精製することなく直接使用した。

10

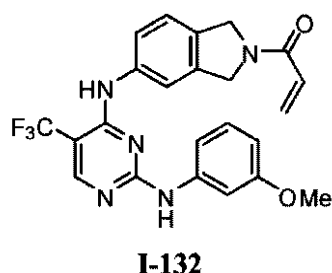
【1 7 4 5】

(実施例 1 9 9)

1 - (5 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - (3 - メトキシフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ - 1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル) 2 - プロペン - 1 - オン I - 1 3 2 の調製

【1 7 4 6】

【化 5 1 1】



20

【1 7 4 7】

ステップ 1 の 2 の代わりに 3 - メトキシアニリンおよびステップ 2 の 4 の代わりに 2 - (N - tert - ブトキシカルボニル) - 5 - アミノイソインドリンを使用して実施例 1 8 9 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。MS $m/e = 456$ [M + 1]。

30

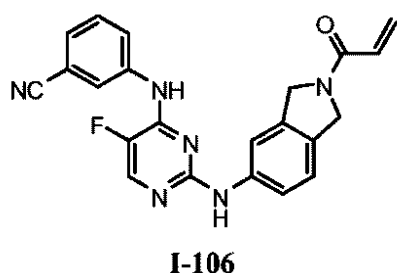
【1 7 4 8】

(実施例 2 0 0)

3 - (2 - (2 - アクリロイルイソインドリン - 5 - イルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンズニトリル I - 1 0 6 の調製

【1 7 4 9】

【化 5 1 2】



40

【1 7 5 0】

1 の代わりに 5 - フルオロ - 2, 4 - ジクロロピリミジンおよびステップ 1 の 2 の代わりに 3 - アミノベンズニトリルおよびステップ 2 の 4 の代わりに 2 - (tert - ブトキシカルボニル - 5 - アミノイソインドリン)を使用して実施例 2 で記載のスキーム、ス

50

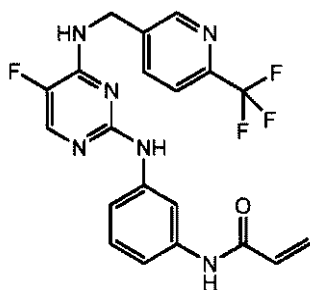
テップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.82 / (M+H)) 401.1

(実施例 201)

N-(3-(5-フルオロ-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-53 の調製

【1751】

【化513】



I-53

10

【1752】

1の代わりに5-フルオロ-2,4-ジクロロピリミジンおよびステップ1の2の代わりに3-アミノメチル-6-トリフルオロメチルピリジンを使用して実施例2で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.805 / (M+H)) 433.0

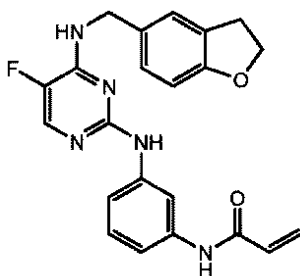
20

(実施例 202)

N-(3-(4-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)メチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-6 の調製

【1753】

【化514】



I-6

30

【1754】

1の代わりに5-フルオロ-2,4-ジクロロピリミジンおよびステップ1の2の代わりに3-アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾフランを使用して実施例2で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.815 / (M+H)) 406.2

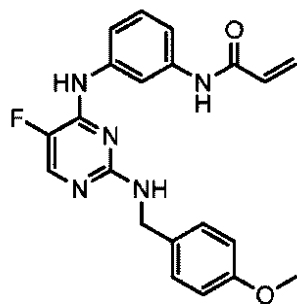
40

(実施例 203)

N-(3-(5-フルオロ-2-(4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-241 の調製

【1755】

【化 5 1 5】

**I-241**

10

【1 7 5 6】

ステップ 2 の 4 の代わりに 4-メトキシベンジルアミンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.801 / (M+H)) 394.2

(実施例 204)

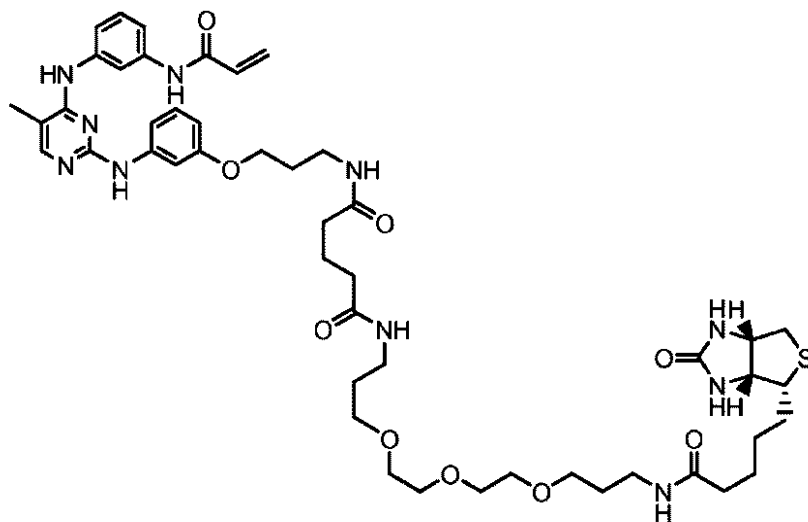
N¹-(3-(3-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-2-イルアミノ)フェノキシ)プロピル)-N⁵-(15-オキソ-19-((3aR, 4R, 6aS)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)-4,7,10-トリオキサ-14-アザノナデシル)グルタルアミド

20

I-215 の調製

【1 7 5 7】

【化 5 1 6】

**I-215**

30

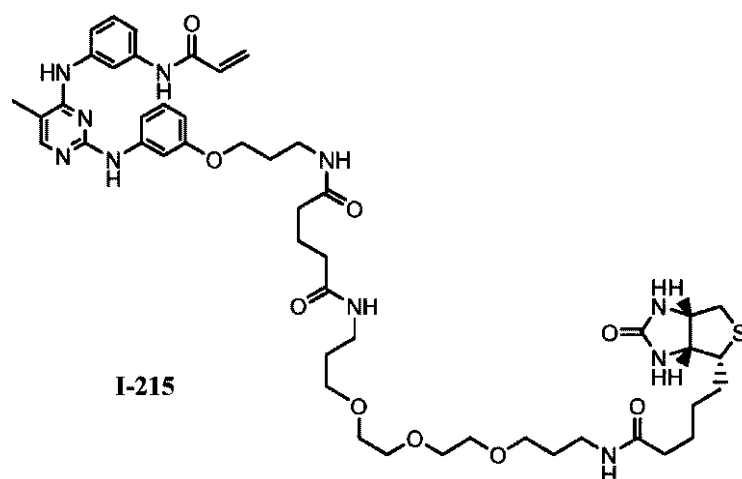
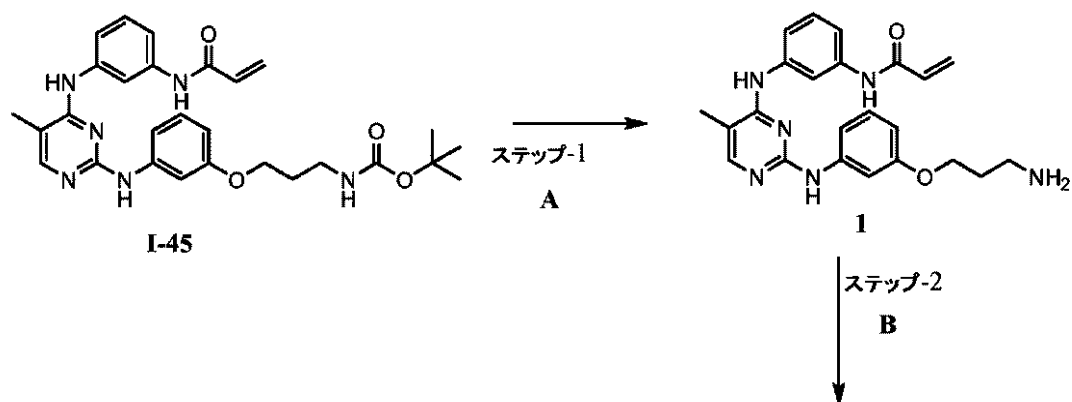
【1 7 5 8】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

40

【1 7 5 9】

【化 5 1 7】



【1 7 6 0】

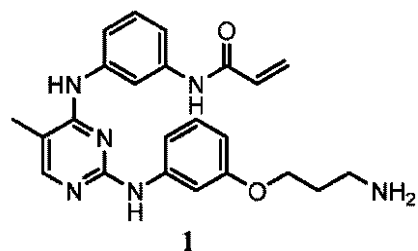
A) TFA、DCM；B) N-ビオチニル-NH-(PEG)₂-COOH-DIPEA、HOBT、EDC、NMM、DMF。

【1 7 6 1】

ステップ-1

【1 7 6 2】

【化 5 1 8】



【1 7 6 3】

I-45 (97 mg, 0.19 mmol；実施例 62 で得た I-45 の合成) を DCM (10 mL) に溶解させた。トリフルオロ酢酸 (200 μL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。溶媒を回転蒸発で除去して、黄褐色-茶色の泡状物 (130 mg) を得、それを次の反応で精製することなく使用した。LC/MS (RT = 2.63 / (MH⁺) 419.2)

ステップ-2

【1 7 6 4】

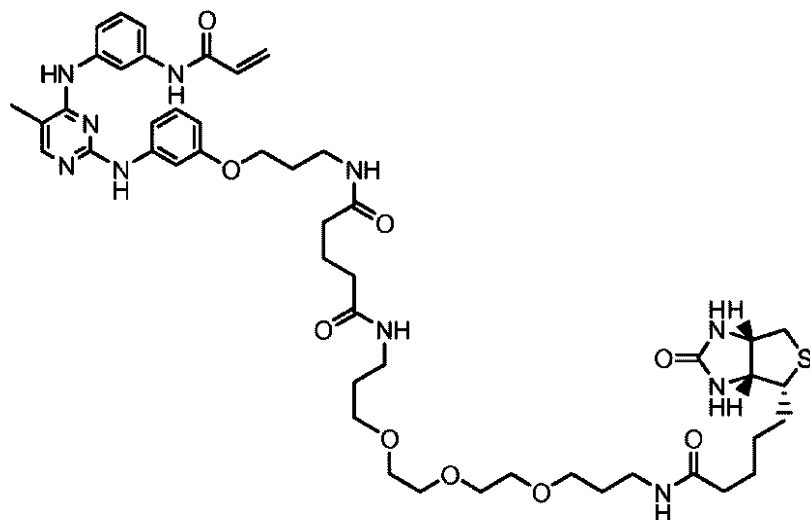
10

20

30

40

【化 5 1 9】



I-215

【 1 7 6 5 】

1 (80 mg、0.15 mmol) を DMF (2 mL) に溶解させた。混合物に N-ビ
オチニル-NH-(PEG)₂-COOH-DIPEA (114 mg、0.16 mmol)
および HOBt (25 mg、0.16 mmol (89%)) を加え、混合物を氷-水浴
中で冷却した。EDC (32 mg、0.16 mmol)、次いで N-メチルモルホリン
(50 μL、0.45 mmol) を加えた。混合物を室温まで加温し、30 分間攪拌を続け
させた。DCM 中の MeOH の 10% 勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーによ
り直接精製して、40 mg の I-215 を黄色の膜として得た。LC/MS (RT = 2.
654 / (MH⁺) 961.3)。

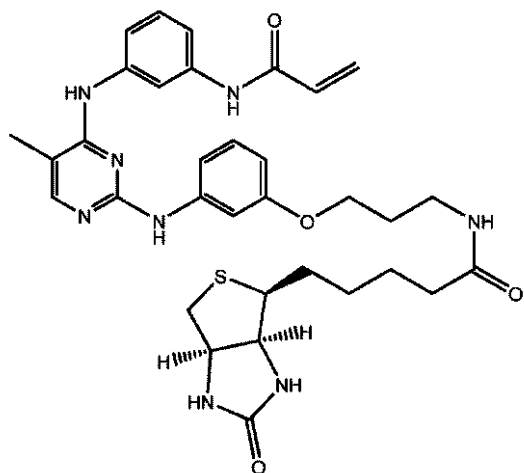
【 1 7 6 6 】

(实施例 205)

N-((3-((3-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェノキシ)プロピル)-5-((3a S, 4 S, 6a R)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド I-237)の調製

【 1 7 6 7 】

【化 5 2 0】



1-237

【 1 7 6 8 】

ステップ 2 の N-ビオチニル-NH-(PEG)₂-COOH-DIPEA の代わりに D-(+)-ビオチンを使用して実施例 204 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT=2.686/(M+H)) 645.2。

【1769】

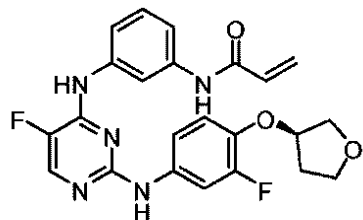
(実施例 206)

(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-316 の調製

【1770】

10

【化 521】



I-316

【1771】

20

ステップ 2 の 4 の代わりに (R)-3-フルオロ-4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシアニリン)を使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.85-2.00 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.70-3.90 (m, 4H), 4.90 (s, 1H), 5.73 (dd, J=1.56 & 10.04 Hz, 1H), 6.23 (dd, J=1.76 & 17.00 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=10.08 & 16.88 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.04 Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.68 (dd, J=1.96 & 14.08 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.1 (d, J=3.64 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); LCMS: m/e 452.0 (M-1)。

30

【1772】

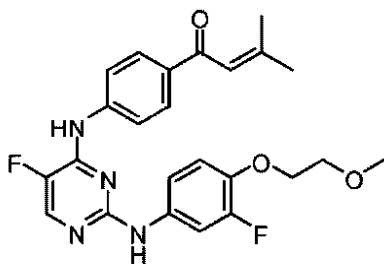
(実施例 207)

1-(4-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-3-メチルブター-2-エン-1-オン I-325 の調製

【1773】

【化 522】

40



I-325

【1774】

ステップ 1 の 2 の代わりにメチル 4-アミノベンゾエートおよびステップ 2 の 4 の代わ

50

りに 3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)アニリンを使用して実施例 112 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.01 (s, 3H), 2.15 (d, J=0.72 Hz, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.66 (dd, J=3.64 & 4.56 Hz, 2H), 4.11 (dd, J=4.44 & 6.12 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.08 (t, J=9.44 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.88 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=2.44 & 14.24 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.96 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.92 Hz, 2H), 8.20 (d, J=3.64 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.73 (s, 1H); LCMS: m/e 455 (M+1)。

10

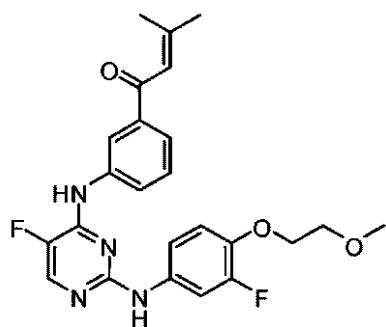
【1775】

(実施例 208)

1-(3-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-3-メチルブター-2-エン-1-オン I-323 の調製

【1776】

【化 523】

**I-325**

20

【1777】

ステップ 2 の 4 の代わりに 2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)アニリン)を使用して実施例 112 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.95 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.63 (t, J=4.64 Hz, 2H), 4.06 (t, J=4.36 Hz, 2H), 6.85 (bs, 1H), 6.97 (t, J=9.52 Hz, 1H), 7.26 (bd, J=8.32 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.92 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 8.08 (bd, J=7.04 Hz, 1H), 8.15-8.16 (m, 2H), 9.29 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); LCMS: m/e 455 (M+1)。

30

【1778】

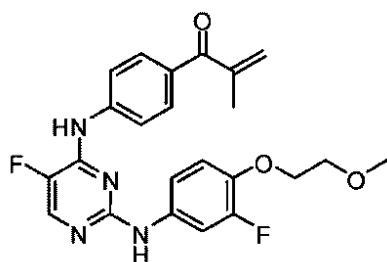
(実施例 209)

1-(4-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-2-メチルプロパー-2-エン-1-オン I-324 の調製

40

【1779】

【化 5 2 4】

**I-324**

10

【1 7 8 0】

ステップ1の2の代わりにメチル4-アミノベンゾエート、ステップ2の4の代わりに3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)アニリンおよびステップ5の8の代わりにイソプロペニルマグネシウムブロミドを使用して実施例112で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.0 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.66 (t, J=4.36 Hz, 2H), 4.11 (t, J=4.44 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.07 (t, J=9.32 Hz, 1H), 7.26 (t, J=9.4 Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 3H), 7.99 (d, J=8.44 Hz, 2H), 8.21 (d, J=3.56 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.75 (s, 1H); LCMS: m/e 441.2 (M+1)。

20

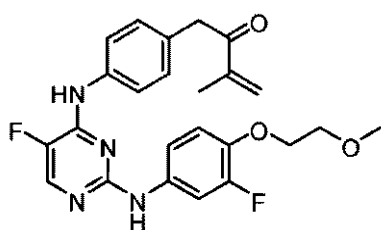
【1 7 8 1】

(実施例210)

1-(4-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-3-メチルブタ-3-エン-2-オン I-329の調製

【1 7 8 2】

【化 5 2 5】

**I-329**

30

【1 7 8 3】

ステップ1の2の代わりにエチル4-アミノフェニルアセテート、ステップ2の4の代わりに3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)アニリンおよびステップ5の8の代わりにイソプロペニルマグネシウムブロミドを使用して実施例112で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.79 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.08-4.10 (m, 2H), 5.95 (d, J=1 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.01 (t, J=9.44 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.52 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.88 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 3H), 8.08 (d, J=3.72 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.33 (s, 1H); LCMS: m/e 455.3 (M+1)。

40

【1 7 8 4】

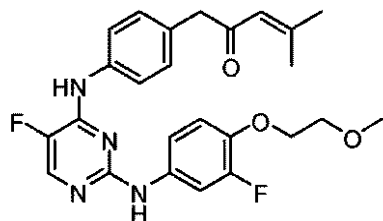
50

(実施例 2 1 1)

1-(4-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-4-メチルペンタ-3-エン-2-オン I-331 の調製

【1785】

【化526】



I-331

10

【1786】

ステップ1の2の代わりにエチル4-アミノフェニルアセテート、ステップ2の4の代わりに3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)アニリンを使用して実施例112で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR

(DMSO-d₆) δ ppm: 1.84 (d, J=1 Hz, 3H), 2.05 (d, J=0.92 Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.62-3.64 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.07-4.09 (m, 2H), 6.21 (t, J=1.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.68 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.48 Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.96 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 3H), 8.08 (d, J=3.72 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.34 (s, 1H); LCMS: m/e 469.3 (M+1)。

20

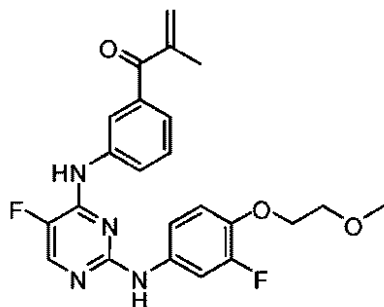
【1787】

(実施例 2 1 2)

1-(3-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-2-メチルプロパ-2-エン-1-オン I-322 の調製

【1788】

【化527】



I-322

40

【1789】

ステップ2の4の代わりに1,3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)アニリンおよびステップ5の8の代わりにイソプロペニルマグネシウムブロミドを使用して実施例112で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.96 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.63 (t, J=4.6 Hz, 2H), 4.07 (t, J=4.36 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.99 (t,

50

$J = 9.24$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.92$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.56$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.72$ Hz, 1H), 7.62 (bd, $J = 14.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.12–8.14 (m, 2H), 9.25 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); LCMS: m/e 441.2 ($M+1$)。

【1790】

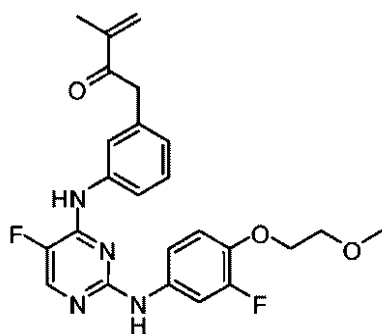
(実施例213)

1-(3-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-3-メチルブタ-3-エン-2-オン I-328 の調製

10

【1791】

【化528】



I-328

20

【1792】

ステップ1の2の代わりにエチル3-アミノフェニルアセテート、ステップ2の4の代わりに3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)アニリンおよびステップ5の8の代わりにイソプロペニルマグネシウムブロミドを使用して実施例112で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.8 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.64 (t, $J = 4.56$ Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 4.37$ Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 7.52$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.66–7.72 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 3.56$ Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.36 (s, 1H); LCMS: m/e 455.1 ($M+1$)。

30

【1793】

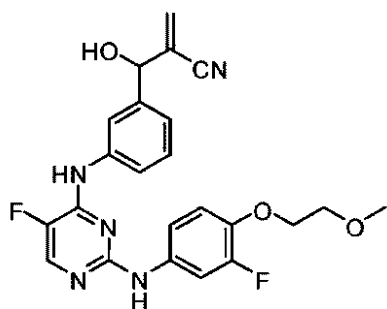
(実施例214)

2-((3-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)アクリロニトリル I-326 の調製

40

【1794】

【化 5 2 9】

**I-326**

10

【1 7 9 5】

ステップ 2 の 4 の代わりに 3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)アニリンを使用する実施例 107 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.30 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 2H), 4.09 (t, J=4.6 Hz, 2H), 5.29 (d, J=3.84 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.31 (d, J=4.04 Hz, 1H), 7.03 (t, J=9.24 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.44 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.66 (dd, J=2.32 & 14.44 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J=3.68 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.45 (s, 1H); LCMS: m/e 454 (M+1)。

20

【1 7 9 6】

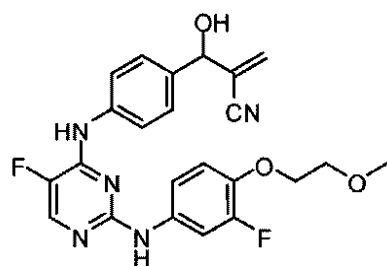
(実施例 215)

2-((4-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)アクリロニトリル I-327 の調製

【1 7 9 7】

【化 5 3 0】

30

**I-327**

【1 7 9 8】

40

ステップ 1 の 2 の代わりにメチル 4-アミノベンゾエートおよびステップ 2 の 4 の代わりに 3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)アニリンを使用する実施例 107 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.30 (s, 3H), 3.64 (dd, J=2.96 & 4.56 Hz, 2H), 4.08 (t, J=4.48 Hz, 2H), 5.29 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.24 (d, J=4.12 Hz, 1H), 7.01 (t, J=9.4 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.68 (dd, J=2.2 & 14.16 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.52 Hz, 2H), 8.11 (d, J=3.68 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.42 (s, 1

50

H) ; LCMS : m/e 454.0 (M+1)。

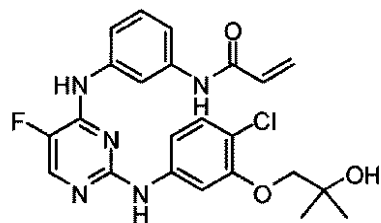
【1799】

(実施例216)

N-(3-(2-(4-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-249の調製

【1800】

【化531】



I-249

【1801】

ステップ2の4の代わりに4-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.20 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 5.75 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J=18.36 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=10.32 & 17.08 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.64 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.55 (d, J=7.08 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.12 (d, J=3.44 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 10.11 (s, 1H); LCMS : m/e 472.0 (M+1)。

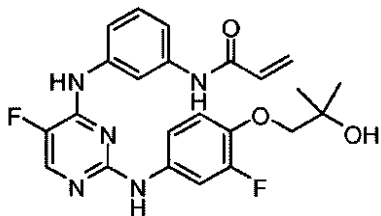
【1802】

(実施例217)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-315の調製

【1803】

【化532】



I-315

【1804】

ステップ2の4の代わりに3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.19 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 5.75 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J=17.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10 & 16.8 Hz, 1H), 6.94 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1

10

20

30

40

50

H), 7.49 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.11 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.14 (s, 1H); LCMS: m/e 456 ($M-1$).

【1805】

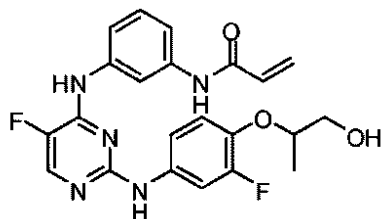
(実施例218)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルオキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-333 の調製

【1806】

10

【化533】



I-333

【1807】

20

ステップ2の4の代わりに3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.16 (d, $J=6.12$ Hz, 3H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 4.22 (六重線, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J=5.68$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=1.96$ & 10.08 Hz, 1H), 6.25 (dd, $J=1.92$ & 16.92 Hz, 1H), 6.46 (dd, $J=10.08$ & 16.92 Hz, 1H), 6.98 (t, $J=9.32$ Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.43 (d, $J=8.76$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=2.44$ & 14.28 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.11 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.17 (s, 1H); LCMS: m/e 442.2 ($M+1$).

30

【1808】

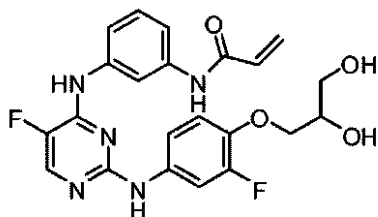
(実施例219)

N-(3-(2-(4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-フルオロフェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-334 の調製

【1809】

【化534】

40



I-334

【1810】

ステップ2の4の代わりに4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-フルオロア

50

ニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.7–3.8 (m, 1H), 3.8–3.9 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 4.36 & 9.92 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.64 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.08 Hz, 1H), 5.7–5.8 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 1.64 & 16.84 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 10 & 16.96 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 9.32 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.96 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 14.24 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.15 (s, 1H); LCMS: m/e 456 (M–1)。

10

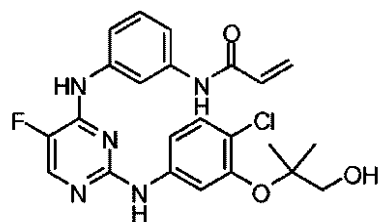
【1811】

(実施例 220)

N–(3–(2–(4–クロロ–3–(1–ヒドロキシ–2–メチルプロパン–2–イルオキシ)フェニルアミノ)–5–フルオロピリミジン–4–イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I–336 の調製

【1812】

【化 535】

**I-336**

20

【1813】

ステップ 2 の 4 の代わりに 4–クロロ–3–(1–ヒドロキシ–2–メチルプロパン–2–イルオキシ)アニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.22 (s, 6H), 3.47 (d, J = 5.88 Hz, 2H), 4.88 (t, J = 5.84 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 3.24 & 10 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 2 & 16.92 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 10.12 & 17.08 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40–7.45 (m, 1H), 7.51–7.60 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.56 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); LCMS: m/e 472.2 (M+1)。

30

【1814】

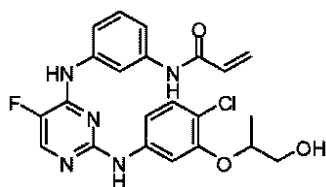
(実施例 221)

N–(3–(2–(4–クロロ–3–(1–ヒドロキシプロパン–2–イルオキシ)フェニルアミノ)–5–フルオロピリミジン–4–イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I–337 の調製

40

【1815】

【化 5 3 6】

**I-337**

【1 8 1 6】

ステップ2の4の代わりに4-クロロ-3-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルオキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.18 (d, J=6.12 Hz, 3H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.82 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=1.88 & 10.08 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=1.92 & 16.92 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10.08 & 16.92 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.76 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.08 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.52 (d, J=8.44 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.12 (d, J=3.64 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); LCMS: m/e 458.0 (M+1)。

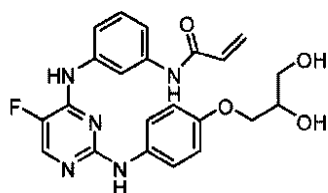
【1 8 1 7】

(実施例222)

N-(3-(2-(4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-335 の調製

【1 8 1 8】

【化 5 3 7】

**I-335**

【1 8 1 9】

ステップ2の4の代わりに4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルオキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.43 (dd, J=0.64 & 6.84 Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 1H), 4.62 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J=4.76 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=1.76 & 10.08 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=1.72 & 16.92 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10.08 & 16.88 Hz, 1H), 6.74 (d, J=9 Hz, 2H), 7.27 (t, J=8.08 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.04 Hz, 1H), 7.38-7.53 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.05 (d, J=3.68 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.11 (s, 1H); LCMS: m/e 440.3 (M+1)。

【1 8 2 0】

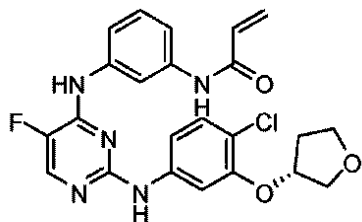
(実施例223)

(R)-N-(3-(2-(4-クロロ-3-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)

）フェニルアミノ）－５－フルオロピリミジン－４－イルアミノ）フェニル）アクリルアミド I－３４１の調製

【１８２１】

【化５３８】



I-341

10

【１８２２】

ステップ２の４の代わりに（Ｒ）－４－クロロ－３－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）アニリンを使用して実施例２０で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR（DMSO-d₆）δ ppm： 1.85－1.95（m, 1H）, 2.0－2.15（m, 1H）, 3.60－3.70（m, 1H）, 3.73－3.83（m, 3H）, 4.68（s, 1H）, 5.74（dt, J=1.92 & 10.0 Hz, 1H）, 6.23（dd, J=1.88 & 16.92 Hz, 1H）, 6.43（dd, J=10.12 & 16.96 Hz, 1H）, 7.14（d, J=8.72 Hz, 1H）, 7.29（t, J=8.08 Hz, 1H）, 7.33（dd, J=4.16 & 8.76 Hz, 1H）, 7.41－7.47（m, 3H）, 7.90（s, 1H）, 8.13（d, J=3.56 Hz, 1H）, 9.28（s, 1H）, 9.47（s, 1H）, 10.13（s, 1H）；LCMS：m/e 469.8（M+1）。

20

【１８２３】

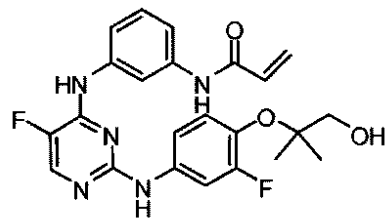
（実施例２２４）

N－（３－（５－フルオロ－２－（３－フルオロ－４－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）フェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）フェニル）アクリルアミド I－３３２の調製

30

【１８２４】

【化５３９】



I-332

40

【１８２５】

ステップ２の４の代わりに３－フルオロ－４－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）アニリンを使用して実施例２０で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR（DMSO-d₆）δ ppm： 1.13（s, 6H）, 3.36（d, J=5.84 Hz, 2H）, 4.86（t, J=5.84 Hz, 1H）, 5.73（dd, J=1.96 & 10.04 Hz, 1H）, 6.24（dd, J=1.96 & 16.96 Hz, 1H）, 6.44（dd, J=10.08 & 16.92 Hz, 1H）, 6.95（t, J=9.16 Hz, 1H）, 7.23（dd, J=1.64 & 8.96 Hz, 1H）, 7.28（t, J=8.12 Hz, 1H）, 7.43（d, J=8.8 Hz

50

z, 1H), 7.48 (d, J=7.92 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.48 & 13.84 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.11 (d, J=3.68 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.10 (s, 1H); LCMS: m/e 456.2 (M+1)。

【1826】

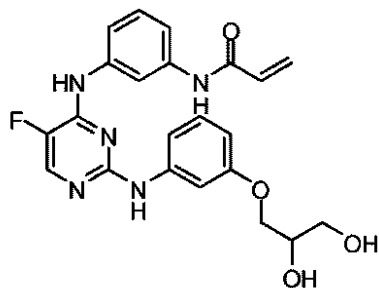
(実施例225)

N-(3-(2-(3-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-339 の調製

【1827】

【化540】

10



I-339

【1828】

20

ステップ2の4の代わりに3-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

¹H NMR (MeOD) δ ppm: 3.59-3.69 (m, 2H), 3.88-3.98 (m, 3H), 5.78 (dd, J=2.16 & 9.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, J=2.24 & 17.04 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=9.56 & 16.96 Hz, 1H), 6.54-6.57 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.32 (t, J=7.92 Hz, 2H), 7.44 (dd, J=7.88 & 13.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J=3.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H); LCMS: m/e 440.1 (M+1)。

30

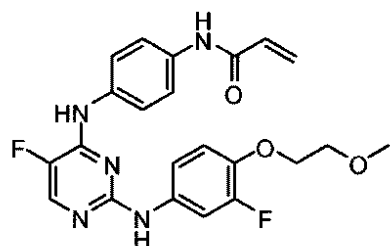
【1829】

(実施例226)

N-(4-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-351 の調製

【1830】

【化541】



I-351

40

【1831】

ステップ1の2の代わりにtert-ブトキシカルボニルアミノ-4-アミノアニリンおよびステップ2の4の代わりに3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.30 (s, 3H),

50

3. 63 (t, J=4. 6 Hz, 2H), 4. 08 (t, J=4. 48 Hz, 2H), 5. 74 (dd, J=2 & 10. 08 Hz, 1H), 6. 25 (dd, J=1. 96 & 16. 92 Hz, 1H), 6. 44 (dd, J=10. 04 & 16. 96 Hz, 1H), 7. 02 (t, J=9. 48 Hz, 1H), 7. 23 (bd, J=7. 44 Hz, 1H), 7. 64 (d, J=9 Hz, 2H), 7. 70-7. 74 (m, 3H), 8. 07 (d, J=3. 72 Hz, 1H), 9. 19 (s, 1H), 9. 34 (s, 1H), 10. 13 (s, 1H); LCMS: m/e 442. 0 (M+1)。

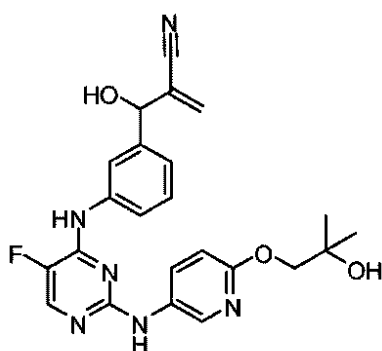
【1832】

(実施例227)

2-((3-(5-フルオロ-2-(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)アクリロニトリル I-312 の調製

【1833】

【化542】



I-312

【1834】

ステップ2の4の代わりに3-アミノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジンを使用する実施例107で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1. 18 (s, 6H), 3. 98 (s, 2H), 4. 61 (s, 1H), 5. 31 (d, J=3. 88 Hz, 1H), 6. 13 (s, 1H), 6. 19 (s, 1H), 6. 32 (d, J=4 Hz, 1H), 6. 75 (d, J=8. 88 Hz, 1H), 7. 10 (d, J=7. 72 Hz, 1H), 7. 33 (t, J=7. 84 Hz, 1H), 7. 68 (s, 1H), 7. 84 (d, J=7. 52 Hz, 1H), 7. 96 (dd, J=2. 72 & 8. 88 Hz, 1H), 8. 08 (d, J=3. 64 Hz, 1H), 8. 33 (d, J=1. 76 Hz, 1H), 9. 06 (s, 1H), 9. 44 (s, 1H); LCMS: m/e 451 (M+1)。

【1835】

(実施例228)

4-(4-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)フェノキシ)-N-メチルピコリンアミド I-342 の調製

【1836】

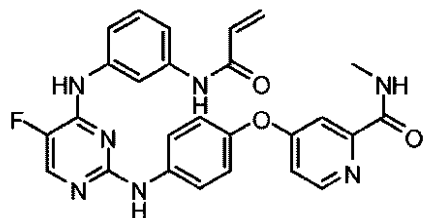
10

20

30

40

【化 5 4 3】

**I-342**

【1 8 3 7】

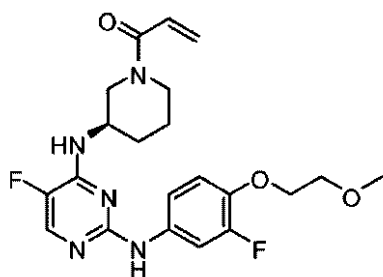
ステップ 2 の 4 の代わりに 4 - (4 - アミノフェノキシ) - N - メチルピコリンアミドを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC / MS (M+H) 500. 2

(実施例 2 2 9)

(R) - 1 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン I - 344 の調製

【1 8 3 8】

【化 5 4 4】

**I-344**

【1 8 3 9】

ステップ 1 の 2 の代わりに (R) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 3 - アミノピペリジンおよびステップ 2 の 4 の代わりに 3 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) アニリンを使用して実施例 20 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC / MS (M+H) 434. 1。

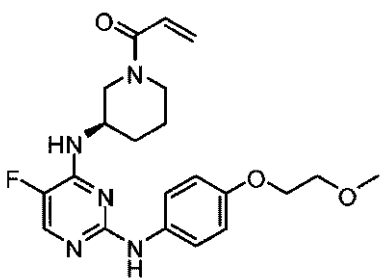
【1 8 4 0】

(実施例 2 3 0)

(R) - 1 - (3 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン I - 345 の調製

【1 8 4 1】

【化 5 4 5】

**I-345**

【1 8 4 2】

ステップ 1 の 2 の代わりに (R) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 3 - アミノピ

10

20

30

40

50

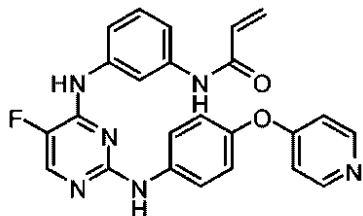
ペリジンおよびステップ2の4の代わりに4-(2-メトキシエトキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (M+H) 416.2

(実施例231)

4-(4-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロピリジン-2-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン I-346 の調製

【1843】

【化546】



I-346

【1844】

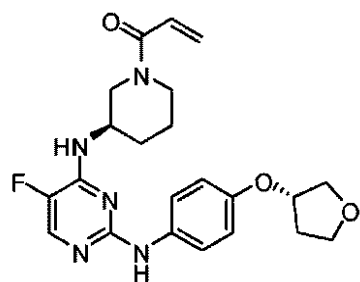
ステップ2の4の代わりに4-(4-アミノフェノキシ)ピリジンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT=2.802 / (M+H)) 500.2

(実施例232)

1-((R)-3-(5-フルオロ-2-(4-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン I-347 の調製

【1845】

【化547】



I-347

【1846】

ステップ1の2の代わりに(R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-アミノピペリジンおよびステップ2の4の代わりに4-(S)-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (M+H) 428.3。

【1847】

(実施例233)

1-((R)-3-(5-フルオロ-2-(4-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン I-348 の調製

【1848】

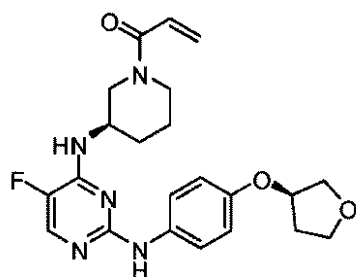
10

20

30

40

【化 5 4 8】

**I-348**

10

【1 8 4 9】

ステップ1の2の代わりに(R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-アミノピペリジンおよびステップ2の4の代わりに4-(R)-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (M+H) 428.3。

【1 8 5 0】

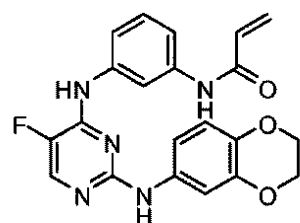
(実施例234)

N-(3-(2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]1,4]ジオキシシ-6-イルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-349の調製

20

【1 8 5 1】

【化 5 4 9】

**I-349**

30

【1 8 5 2】

ステップ2の4の代わりに6-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]1,4]ジオキサンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (M+H) 408。

【1 8 5 3】

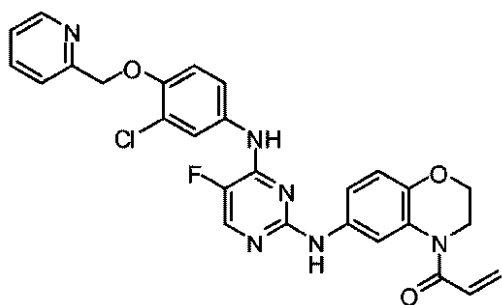
(実施例235)

1-(6-(4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン I-343の調製

【1 8 5 4】

40

【化 5 5 0】

**I-343**

10

【1 8 5 5】

ステップ 1 の 2 の代わりに 3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) アニリンを使用して実施例 35 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (M+H) 533.1。

【1 8 5 6】

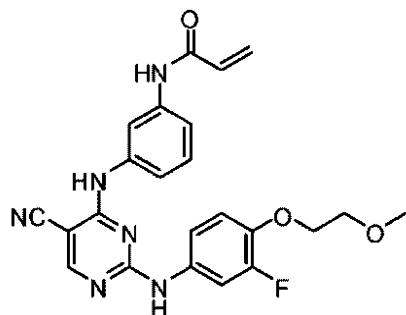
(実施例 236)

N-(3-(5-シアノ-2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ) フェニルアミノ) ピリミジン-4-イルアミノ) フェニル) アクリルアミド I-350 の調製

【1 8 5 7】

20

【化 5 5 1】

**I-350**

30

【1 8 5 8】

ステップ 2 の 4 の代わりに 3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ) アニリンを使用して実施例 94 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (M+H) 449.1

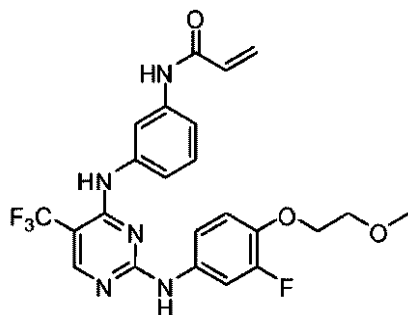
(実施例 237)

N-(3-(5-トリフルオロメチル-2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ) フェニルアミノ) ピリミジン-4-イルアミノ) フェニル) アクリルアミド I-352 の調製

【1 8 5 9】

40

【化 5 5 2】

**I-352**

10

【1 8 6 0】

ステップ 1 の 2 の代わりに 3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)アニリンを使用して実施例 1 8 9 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (M+H) 4 9 2. 1

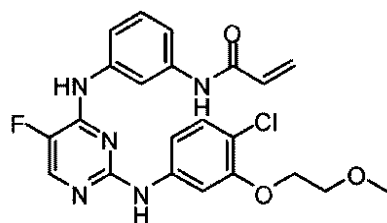
(実施例 2 3 8)

N-(3-(2-(4-クロロ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-3 2 1 の調製

【1 8 6 1】

【化 5 5 3】

20

**I-321**

【1 8 6 2】

ステップ 2 の 4 の代わりに 4-クロロ-3-(2-メトキシエトキシ)アニリンを使用して実施例 2 0 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3. 3 0 (s, 3 H), 3. 6 0 (t, J=4. 5 6 Hz, 2 H), 3. 8 8 (t, J=3. 4 8 Hz, 2 H), 5. 7 4 (dd, J=4. 3 6 & 10. 0 Hz, 1 H), 6. 2 4 (dd, J=1. 8 & 16. 8 8 Hz, 1 H), 6. 4 4 (dd, J=4. 3 6 & 10. 0 Hz, 1 H), 7. 1 3 (d, J=8. 7 2 Hz, 1 H), 7. 2 8 (t, J=8. 0 4 Hz, 1 H), 7. 3 3 (dd, J=2. 1 6 & 8. 8 Hz, 1 H), 7. 4 1 (d, J=7. 9 6 Hz, 1 H), 7. 4 7-7. 4 9 (m, 2 H), 7. 8 4 (s, 1 H), 8. 1 3 (d, J=3. 6 Hz, 1 H), 9. 2 7 (s, 1 H), 9. 4 7 (s, 1 H), 10. 1 2 (s, 1 H); LCMS: m/e 4 5 8. 0 (M+1)。

30

40

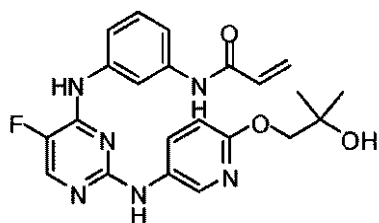
【1 8 6 3】

(実施例 2 3 9)

N-(3-(5-フルオロ-2-(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-3 1 3 の調製

【1 8 6 4】

【化 5 5 4】

**I-313**

【1 8 6 5】

10

ステップ2の4の代わりに3-アミノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.16 (s, 6H), 3.93 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.74 (dd, J=1.68 & 10.04 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=1.84 & 16.92 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10.04 & 16.88 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.88 Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.04 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.99 (dd, J=2.72 & 8.92 Hz, 1H), 8.07 (d, J=3.68 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.52 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 10.1 (s, 1H); LCMS: m/e 439.0 (M+1)。

20

【1 8 6 6】

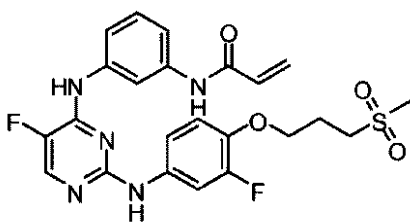
(実施例240)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-318の調製

【1 8 6 7】

【化 5 5 5】

30

**I-318**

【1 8 6 8】

ステップ2の4の代わりに3-フルオロ-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)アニリンを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.05-2.15 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.24 (t, J=7.56 Hz, 2H), 4.05 (t, J=6.12 Hz, 2H), 5.74 (dd, J=1.84 & 9.72 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=1.72 & 16.96 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=10 & 16.84 Hz, 1H), 6.96 (t, J=9.36 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.04 Hz, 2H), 7.40 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.32 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=2.2 & 14.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.10 (d, J=3.64 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); LCMS: m/e 504.2 (M+1)

40

50

)。

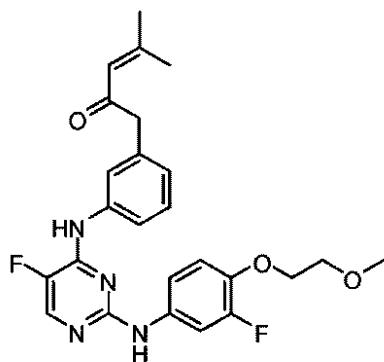
【1869】

(実施例241)

1-(3-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-4-メチルペンター-3-エン-2-オン I-330 の調製

【1870】

【化556】

**I-330**

【1871】

ステップ1の2の代わりにエチル4-アミノメチルベンゾエートおよびステップ2の4の代わりに3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)アニリンを使用して実施例112で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.83 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.64 (t, J=4.56 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.08 (t, J=4.4 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.92 (d, J=7.44 Hz, 1H), 7.01 (t, J=9.36 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.84 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 8.09 (d, J=3.64 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.34 (s, 1H); LCMS: m/e 469.1 (M+1)。

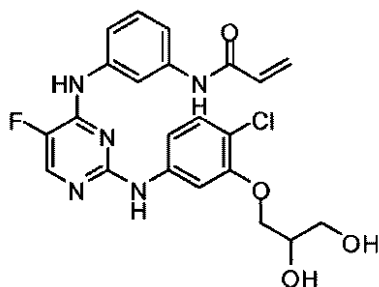
【1872】

(実施例242)

N-(3-(2-(4-クロロ-3-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-353 の調製

【1873】

【化557】

**I-353**

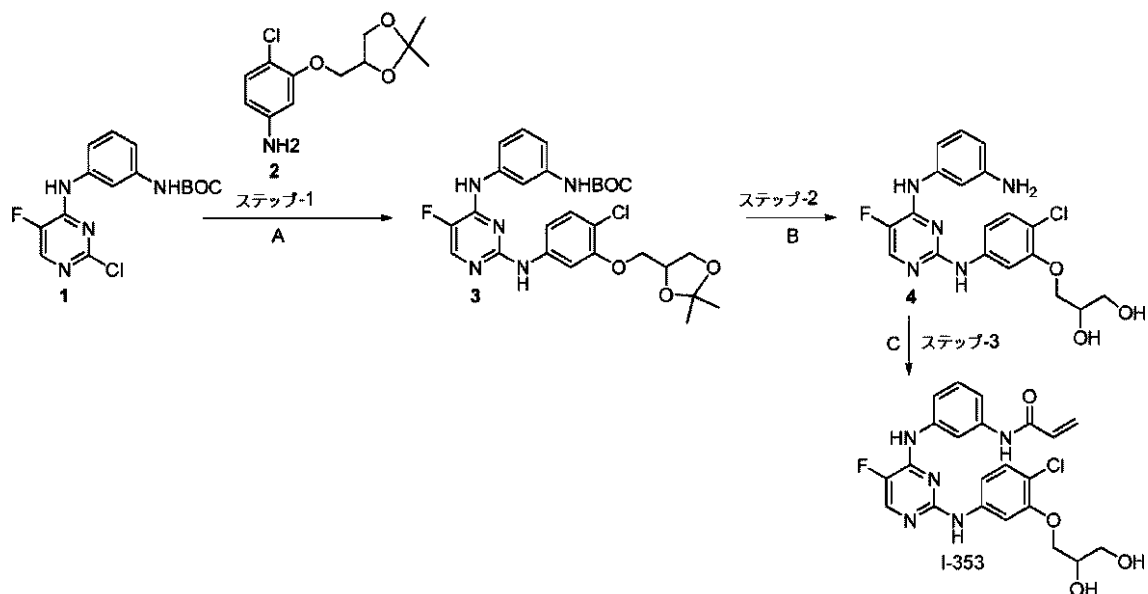
【1874】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した

。

【1875】

【化558】



10

20

【1876】

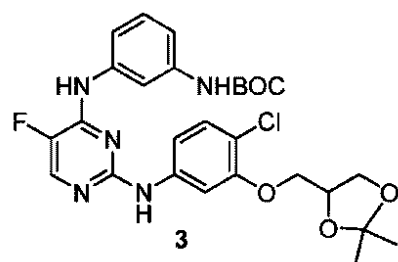
A) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、BINAP、 Cs_2CO_3 、トルエン、 110°C 16時間；B) TFA、 CH_2Cl_2 、室温、2時間；C) 塩化アクリロイル、 K_2CO_3 、NMP、室温、45分間。

【1877】

ステップー 1

【1878】

【化559】



30

【1879】

脱気したトルエン（トルエンは N_2 で30分間パージした）中の2（200mg、0.77mmol）、1（262mg、0.77mmol）、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （17.3mg、0.07mmol）、BINAP（24mg、0.038mmol）および Cs_2CO_3 （630mg、1.9mmol）の溶液を16時間 100°C で N_2 雰囲気下で加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc（15mL）で希釈し、セライト（登録商標）に通して濾過した。濾液を水（5mL）およびブライン（3mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、3（0.3g、69%）を黄色の固体として得た。

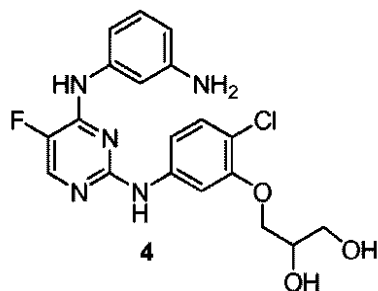
40

【1880】

ステップー 2

【1881】

【化 5 6 0】



【1 8 8 2】

10

0℃で乾燥CH₂Cl₂（6 mL）中の3（300 mg、0.5 mmol）の攪拌溶液にCF₃COOH（3 mL）を加え、反応混合物をこの温度で30分間維持した。反応物を室温にし、この温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を水（5 mL）でクエンチし、NaCO₃溶液で塩基性化し、酢酸エチル（2×10 mL）で抽出した。合わせた抽出物を水（5 mL）およびブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮して、4（200 mg、88%）を黄色の固体として得た。

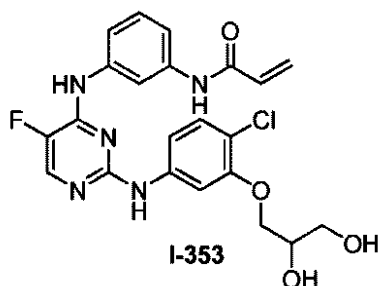
【1 8 8 3】

ステップー 3

【1 8 8 4】

【化 5 6 1】

20



【1 8 8 5】

30

0℃でNMP（1.5 mL）中の4（240 mg、0.5 mmol）の攪拌溶液に炭酸カリウム（780 mg、5.7 mmol）および塩化アクリロイル（57 mg、0.5 mmol）を加え、反応混合物を0℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温で30分間さらに攪拌し、10% NaHCO₃の冷攪拌溶液に滴下してクエンチし、0℃で30分間攪拌した。析出した固体をブフナー漏斗に通す濾過により単離した。固体を冷水で洗浄し、EtOAc（20 mL）に溶解させ、トリエチルアミンを使用して塩基性化し、水（2 mL）、ブライン（1 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮した。分取HPLCによって残渣を精製して、標題化合物（45 mg、15.5%）を白色の固体として得た。¹H NMR（DMSO-d₆） δ ppm: 3.43–3.50（m, 2H）, 3.78–3.85（m, 2H）, 3.89–3.92（m, 1H）, 4.65（t, J=5.6 Hz, 1H）, 4.93（d, J=4.8 Hz, 1H）, 5.76（dd, J=1.92 & 10.04 Hz, 1H）, 6.26（dd, J=1.92 & 16.92 Hz, 1H）, 6.46（dd, J=10.08 & 16.92 Hz, 1H）, 7.14（d, J=8.72 Hz, 1H）, 7.30（t, J=8.08 Hz, 1H）, 7.39–7.43（m, 2H）, 7.46（dd, J=2.2 & 8.72 Hz, 1H）, 7.56（d, J=8.04 Hz, 1H）, 7.94（s, 1H）, 8.14（d, J=3.6 Hz, 1H）, 9.24（s, 1H）, 9.48（s, 1H）, 10.13（s, 1H）; LCMS: m/e 473.8（M⁺）。

40

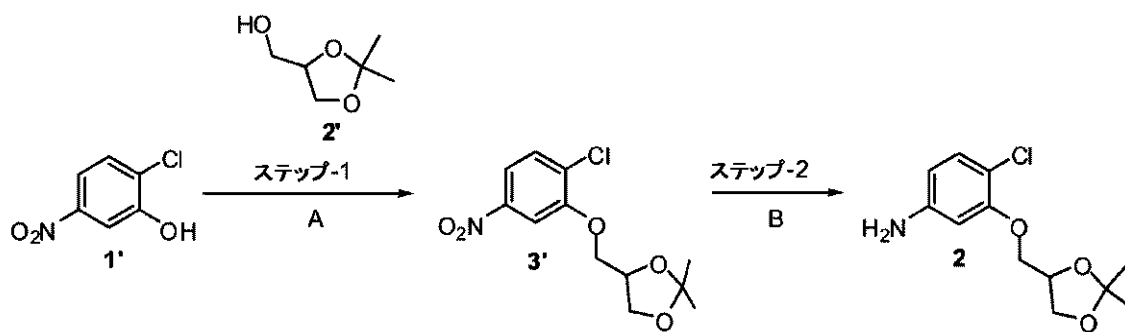
【1 8 8 6】

中間体 2 の合成

50

【1887】

【化562】



10

【1888】

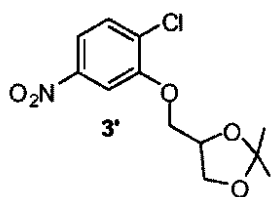
A) DIAD、PPh₃、Et₃N、乾燥THF、室温、1時間；B) H₂、Raney Ni、メタノール、2時間。

【1889】

ステップ-1

【1890】

【化563】



20

【1891】

THF (20 mL) 中の 2' (0.640 g、3.7 mmol) の攪拌溶液に 1' (0.5 g、3.7 mmol)、PPh₃ (1.09 g、4.1 mmol) および Et₃N (0.73 g、5.6 mmol) を N₂ 雰囲気下で加えた。反応混合物を 0℃まで冷却し、DIAD (0.84 g、4.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温にし、1時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチル (3×10 mL) で抽出し、合わせた抽出物を水およびブライン溶液で洗浄した (各 5 mL)。減圧下で濃縮した後得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、石油エーテル/酢酸エチル、9/1)、3' (0.6 g、60%) を白色の固体として得た。

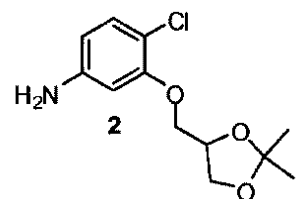
30

【1892】

ステップ-2

【1893】

【化564】



40

【1894】

メタノール中の 3' (0.3 g、1.04 mmol) の溶液に ラネー Ni (60 mg、20 重量%) を N₂ 下で加え、反応混合物を H₂ 雰囲気 (ブラダーでの圧力) 下で 16 時間維持した。反応混合物をセライト (登録商標) の床に通して濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を 1.5 N HCl (2 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mL) で洗浄して、有機不純物を除去した。水層を NaHCO₃ 溶液 (5 mL) で塩基性化し、酢酸エチルで抽出し、水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した

50

。濾過後、減圧下濃縮して、2 (0.2 g、76.9%) を茶色の液体として得た。

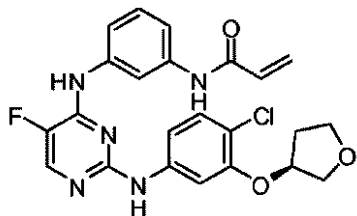
【1895】

(実施例243)

(S)-N-(3-(2-(4-クロロ-3-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-354 の調製

【1896】

【化565】



I-354

10

【1897】

ステップ2の4の代わりに(S)-4-クロロ-3-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)アニリンを使用して実施例20に記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LCMS: m/e 469.8 (M+1)。

20

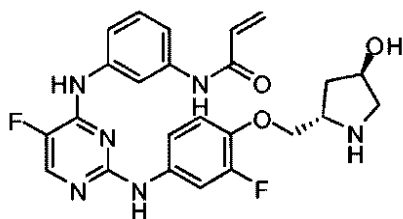
【1898】

(実施例244)

(N-(3-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-((2S,4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル)メトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-355 の調製

【1899】

【化566】



I-355

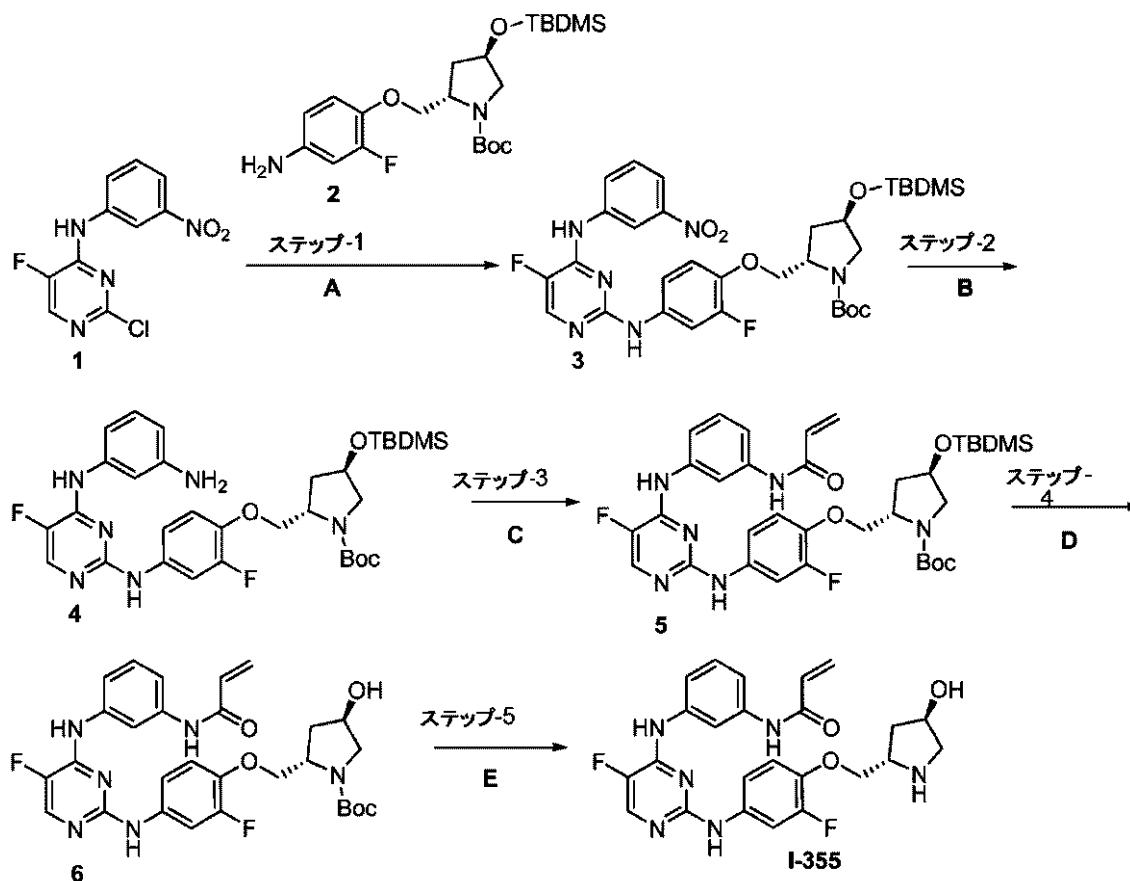
30

【1900】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1901】

【化 5 6 7】



【1902】

A) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、BINAP、 Cs_2CO_3 、トルエン、 110°C 、6時間；B) TFA、 CH_2Cl_2 、室温、1時間；C) $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、30分間次いで塩化アクリロイル、 K_2CO_3 、NMP、 0°C 、90分間；D) HF (49%水溶液)、 CH_3CN 、室温、2時間；E) TFA、DCM、室温、2時間。

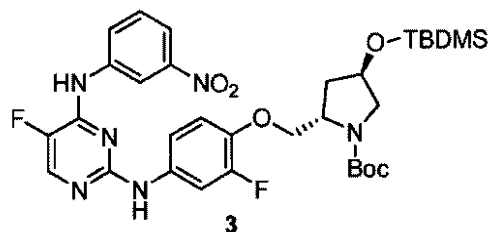
30

【1903】

ステップ-1

【1904】

【化 5 6 8】



【1905】

脱気したトルエン（トルエンは N_2 で30分間パージした）中の2 (0.50 g、1.13 mmol)、1 (0.30 g、1.13 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.0025 g、0.1 mmol)、BINAP (0.0035 g、0.05 mmol) および Cs_2CO_3 (0.92 g、2.8 mmol) の溶液を 110°C で16時間 N_2 雰囲気下で加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して残渣を得、それをヘキサンでさらに洗浄して、3 (0.3 g、42.8%) を黄色の固体として得た。

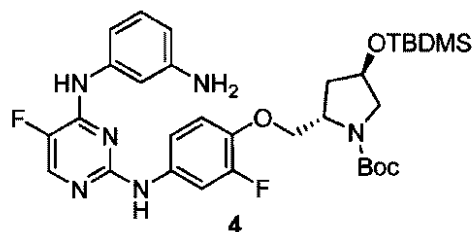
50

【1906】

ステップー 2

【1907】

【化569】



10

【1908】

メタノール（5 mL）中の 3（0.3 g、0.44 mmol）の溶液に Pd/C（0.030 g、10 重量%）を加え、反応混合物を H₂ 雰囲気（バルーン）下で室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、減圧下濃縮して、4（0.19 g、67.6%）を黄色の固体として得た。

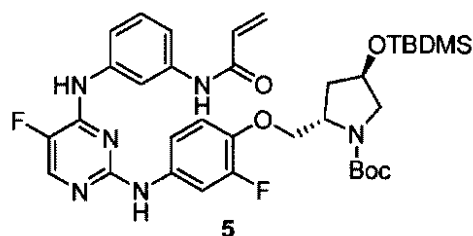
【1909】

ステップー 3

【1910】

【化570】

20



【1911】

室温で NMP（1.0 mL）中の 4（0.1 g、0.15 mmol）の攪拌溶液に Boc 無水物（0.046 g、0.212 mmol）を加え、反応混合物を室温で 60 分間攪拌した。次いでそれを 0℃まで冷却し、それに K₂CO₃（0.107 g、0.77 mmol）、塩化アクリロイル（0.016 g、0.18 mmol）を加え、反応混合物を 0℃で 90 分間攪拌した。反応混合物を 10% NaHCO₃ の冷攪拌溶液に滴下した。添加完了後、0℃でさらに 30 分間溶液を攪拌し、固体をブフナー漏斗に通す濾過により単離した。固体を冷水、ヘキサンで洗浄し、メタノール：ジクロロメタン（50：50、10 mL）に溶解させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を冷水（5 mL）に懸濁させ、Et₃N をそれに加え、それを酢酸エチル（2×10 mL）で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水（5 mL）、ブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製して（SiO₂、メタノール／クロロホルム：4／96）、5（0.075 g、71.4%）を黄色の固体として得た。

30

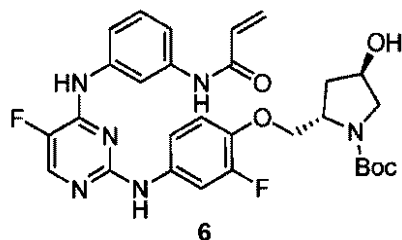
40

【1912】

ステップー 4

【1913】

【化 5 7 1】



【1 9 1 4】

アセトニトリル中の 5 (15 mg、0.02 mmol) の溶液に 0℃で HF (49% 水溶液、0.0048 mL、0.024 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌した反応混合物を酢酸エチル (2 mL) で抽出し、水 (1 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣は LCMS により純度 60% を示し、さらに精製することなく次のステップで使用した。

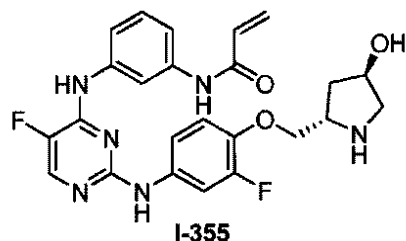
10

【1 9 1 5】

ステップー 5

【1 9 1 6】

【化 5 7 2】



20

【1 9 1 7】

CH_2Cl_2 (0.024 mL) 中の 6 (0.008 g、0.013 mmol) の攪拌溶液に 0℃で TFA (0.016 mL) を加えた。反応混合物を室温にし、さらに 2 時間攪拌した。次いでそれを濃縮し、冷 10% NaHCO_3 (1.0 mL) と共に攪拌した。それを EtOAc (2×2 mL) で抽出し、合わせた EtOAc 抽出物をブライン (1 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーでさらに精製し (SiO_2 、メタノール/クロロホルム: 2/98)、次いで分取 TLC で精製して、標題化合物 (2 mg、HPLC により純度 81%、LCMS により純度 79%) を白色の固体として得た。LCMS: m/e 483 (M+).

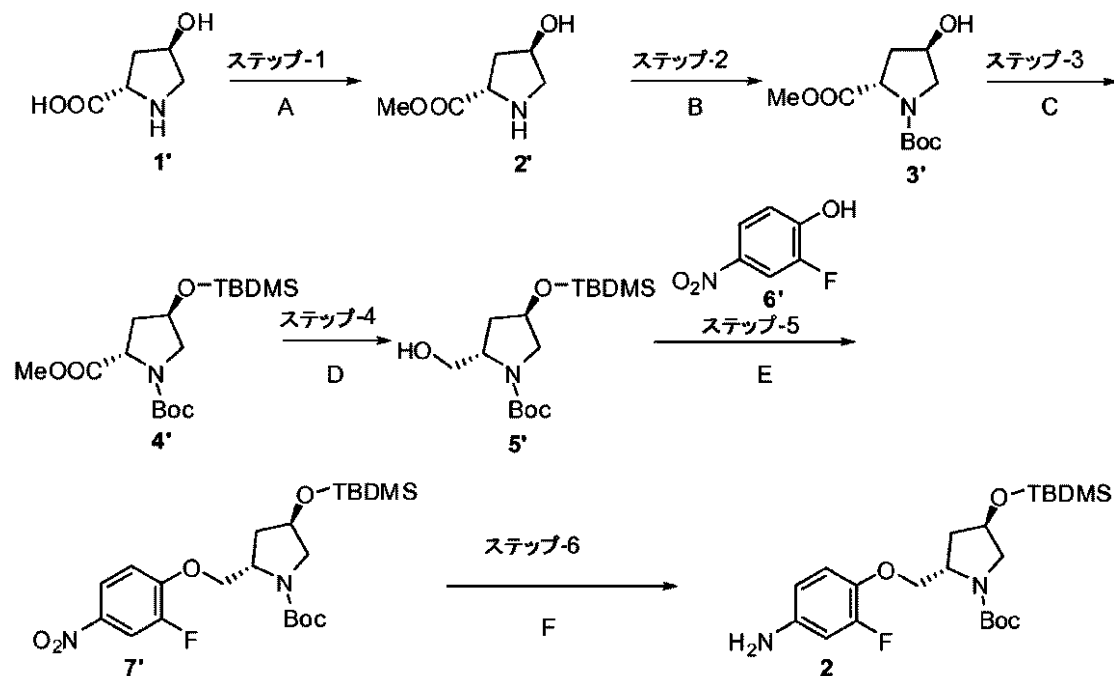
30

【1 9 1 8】

化合物 2 を以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って調製した。

【1 9 1 9】

【化 5 7 3】



【1 9 2 0】

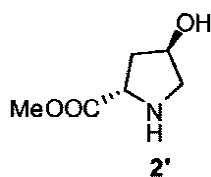
A) MeOH、SOCl₂、還流、5時間；B) (Boc)₂O、Et₃N、CH₂Cl₂、室温、5時間；C) TBDMS-Cl、イミダゾール、DMF、室温、16時間；D) LAH溶液 (THF中1M)、-20℃、20分間；E) DIAD、PPh₃、Et₃N、THF、16時間；F) H₂、Pd/C、メタノール、室温、16時間。

【1 9 2 1】

ステップー 1

【1 9 2 2】

【化 5 7 4】



【1 9 2 3】

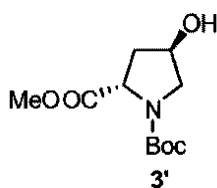
1' (2 g、15.26 mmol) の攪拌溶液に、塩化チオニル (2 mL) をメタノール (20 mL) に加えることにより調製した溶液を加えた。反応混合物を5時間加熱還流させた。反応完了後、メタノールを減圧下除去して、2' を無色の塩 (3.0 g) として得、それをそのまま次の反応で使用した。

【1 9 2 4】

ステップー 2

【1 9 2 5】

【化 5 7 5】



【1 9 2 6】

DCM (30 mL) 中の 2' (3.0 g、12.24 mmol) の攪拌溶液に Et₃N

50

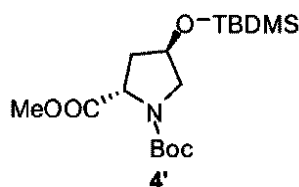
(1.85 g、18.31 mmol) および Boc 無水物 (2.92 g、13.46 mmol) を加えた。攪拌を室温で5時間続けた後、反応を水でクエンチした。有機層を分離し、乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、100% 酢酸エチル)、3' (3.2 g、64%) を白色の固体として得た。

【1927】

ステップー 3

【1928】

【化576】



10

【1929】

DMF (30 mL) 中の 3' (3 g、12.24 mmol) の攪拌溶液にイミダゾール (1.2 g、18.36 mmol)、次いで TBDMS クロリド (1.84 g、12.24 g) を加えた。攪拌を16時間続けた。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、酢酸エチル層を分離した。それを水 (5 mL)、ブライン溶液 (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、石油エーテル/酢酸エチル: 6/4)、4' (3.2 g、80%) を無色の液体として得た。

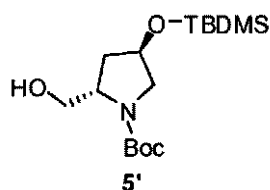
20

【1930】

ステップー 4

【1931】

【化577】



30

【1932】

THF (5 mL) 中の 4' (0.5 g、1.39 mmol) の攪拌溶液に -20 °C で LAH (1.39 mL、1 M 溶液、1.39 mmol) を加えた。反応を同温で15分間続けた後、それを Na₂SO₄ 溶液でクエンチした。反応塊をセライト (登録商標) に通して濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、5' (0.3 g、65%) を無色の液体として得た。

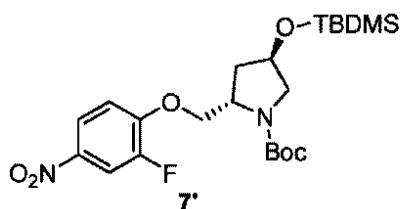
40

【1933】

ステップー 5

【1934】

【化578】



50

【1935】

THF (6 mL) 中の 5' (0.1 g、0.3 mmol) の攪拌溶液に 6' (0.047 g、0.3 mmol)、 PPh_3 (0.16 g、0.64 mmol) および Et_3N (0.048 g、0.48 mmol) を N_2 雰囲気下で加えた。反応混合物を 0℃まで冷却し、それに DIAD (0.094 g、0.48 mmol) を加えた。反応混合物を室温にし、それを 1 時間攪拌した。それを水でクエンチし、酢酸エチル (2×5 mL) で抽出し、合わせた酢酸エチル抽出物を水およびブライン溶液で洗浄した (各 5 mL)。減圧下で濃縮した後に得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO_2 、60~120、石油エーテル/酢酸エチル、9/1)、7' (0.120 g、85%) を黄色の固体として得た。

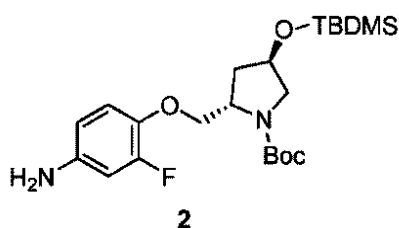
10

【1936】

ステップー 6

【1937】

【化579】



20

【1938】

メタノール (5 mL) 中の 7' (0.1 g、0.21 mmol) の溶液に Pd/C (0.010 g、10 重量%) を加え、反応混合物を H_2 雰囲気 (ブラダー) 下で室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、減圧下濃縮して、2 (0.085 g、91%) を帯茶色の粘稠な油として得た。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【1939】

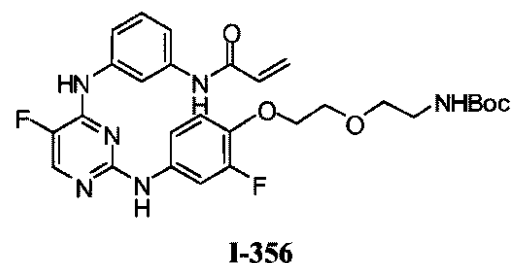
(実施例 245)

tert-ブチル 2-(2-(4-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)エチルカルバメート I-356 の調製

30

【1940】

【化580】



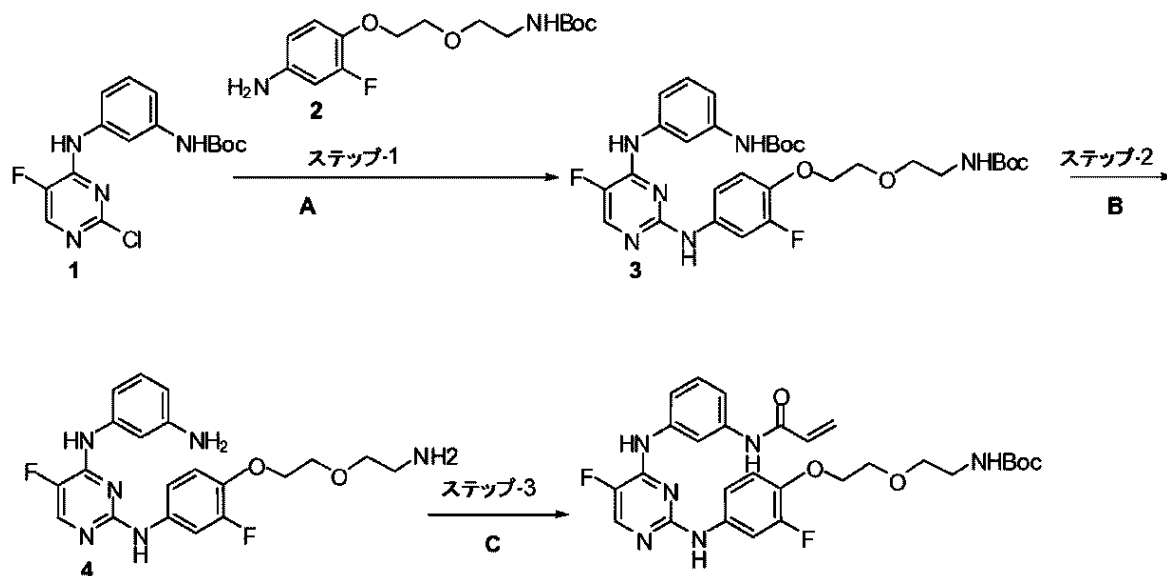
40

【1941】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1942】

【化 5 8 1】



10

【1 9 4 3】

A) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、BINAP、 Cs_2CO_3 、トルエン、 110°C 、6時間；B) TFA 、 CH_2Cl_2 、室温1時間；C) $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、30分間次いで塩化アクリロ

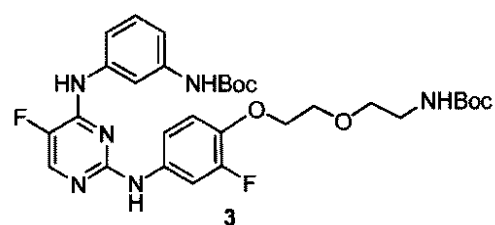
20

【1 9 4 4】

ステップー 1

【1 9 4 5】

【化 5 8 2】



30

【1 9 4 6】

脱気したトルエン（トルエンは N_2 で30分間パージした）中の2（0.050 g、0.159 mmol）、1（0.053 g、0.159 mmol）、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.0035 g、0.0159 mmol）、BINAP（0.0049 g、0.0079 mmol）および Cs_2CO_3 （0.129 g、0.3975 mmol）の溶液を 110°C で16時間 N_2 雰囲気下で加熱した。反応混合物を冷却し、 EtOAc （20 mL）で希釈し、水（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して残渣を得、それをヘキサンでさらに洗浄して、3（0.049 g、50%）を茶色の固体として得た。

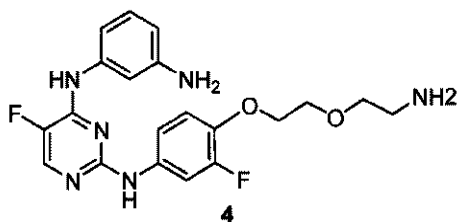
40

【1 9 4 7】

ステップー 2

【1 9 4 8】

【化 5 8 3】



【1 9 4 9】

0℃で乾燥CH₂Cl₂ (3 mL) 中の3 (0.047 g、0.0762 mmol) の
 攪拌溶液にCF₃COOH (1.0 mL) を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌した
 。反応物を室温にし、それを1時間攪拌した。それを減圧下濃縮し、残渣をNaHCO₃
 溶液 (3 mL) でクエンチした。内容物を酢酸エチル (3×10 mL) で抽出し、合わせ
 たEtOAc抽出物を水 (10 mL)、次いで10%クエン酸溶液 (3×10 mL) で洗
 浄した。合わせたクエン酸抽出物を10%NaOH溶液で塩基性化し、EtOAc (3×
 25 mL) で抽出した。EtOAc抽出物を水 (20 mL)、ブライン (10 mL) で洗
 浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、4 (0.028 g、88%) を明黄色の固体として得た
 。

10

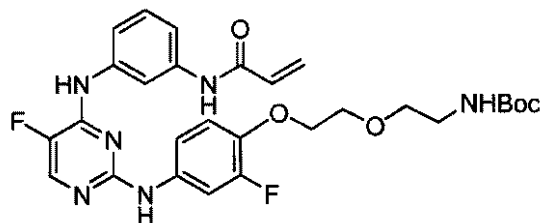
【1 9 5 0】

ステップー 3

【1 9 5 1】

【化 5 8 4】

20



【1 9 5 2】

室温でNMP (1.0 mL) 中の4 (0.028 g、0.06731 mmol) の攪拌
 溶液に(Boc)₂O (0.016 g、0.07404 mmol) を加え、反応混合物を
 室温で30分間攪拌した。それを0℃まで冷却し、それにK₂CO₃ (0.051 g、
 0.372 mmol) および塩化アクリロイル (0.0067 g、0.07404 mmol)
) を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を10%NaHCO₃ の冷
 攪拌溶液に滴下した。添加完了後、0℃でさらに30分間溶液を攪拌し、固体をブフナー
 漏斗に通す濾過により単離した。固体を冷水、ヘキサンで洗浄し、メタノール：ジクロロ
 メタン (50：50、5 mL) に溶解させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を冷水 (3 mL)
 に懸濁させ、Et₃Nをそれに加え、それを酢酸エチル (2×5 mL) で抽出した。
 合わせた酢酸エチル抽出物を水 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄
 で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物 (0.016 g、42%) を灰色の固体として得
 た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.37 (s, 9H), 3.
 09 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.43 (d, J=5.84 Hz, 2H)
 , 3.69 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.75 (d, J=11.12
 Hz, 1H), 6.25 (d, J=16.76 Hz, 1H), 6.46 (dd,
 J=10.12 & 16.84 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.96
 (t, J=9.12 Hz, 1H), 7.24–7.31 (m, 2H), 7.43 (d,
 J=7.96 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.56 Hz, 1H), 7.
 68 (d, J=14 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.11 (d, J=
 3.24 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.1
 5 (s, 1H); LCMS: m/e 571.1 (M+1)。

30

40

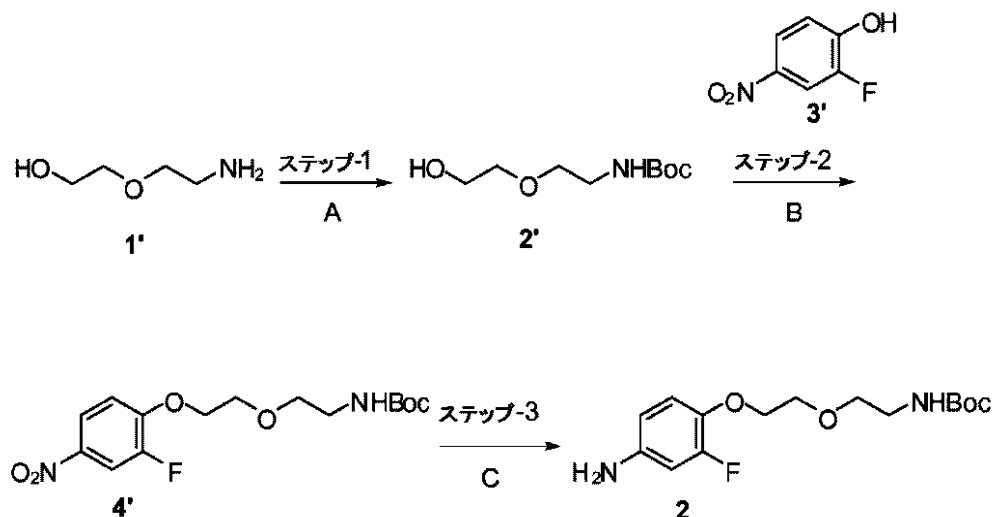
50

【1953】

中間体2を以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って調製した。

【1954】

【化585】



10

【1955】

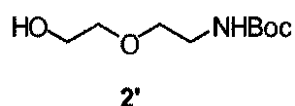
A) (Boc)₂O、NaOH水溶液、室温、16時間；B) DIAD、PPh₃、Et₃N、乾燥THF、室温、1時間；C) H₂、Pd/C、エタノール、室温、16時間。

【1956】

ステップー1

【1957】

【化586】



30

【1958】

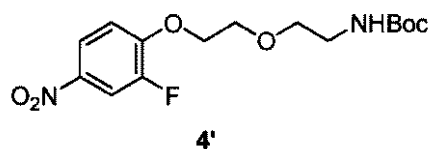
室温で水（9.6 mL）中のNaOH（0.76 g、0.019 mmol）の溶液に1'（2.0 g、19.022 mmol）を加え、反応物を30分間攪拌した。THF（12.0 mL）中のBoc-無水物（4.561 g、20.92 mmol）の溶液をそれに5分間滴下した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。それを減圧下濃縮し、水（20 mL）で希釈し、EtOAc（4×50 mL）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を水（50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、2'（3.2 g、82%）を粘稠な油として得た。

【1959】

ステップー2

【1960】

【化587】



【1961】

THF（6 mL）中の2'（0.38 g、1.851 mmol）の攪拌溶液に3'（0.29 g、1.851 mmol）、PPh₃（0.534 g、2.0361 mmol）お

50

dd, $J = 2.3$ & 17.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 5.0$ & 7.3 Hz, 1H), 3.99 (m, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.12 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.97 (m, 9H), 2.72 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.95 (m, 9H), 1.1–1.6 (m, 18H); LCMS: m/e 1013. ($M+1$).

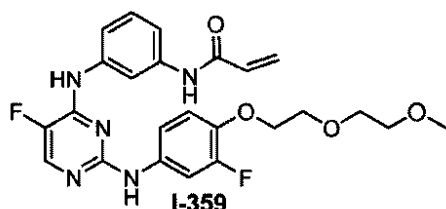
【1968】

(実施例247)

N-(3-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-359 の調製

【1969】

【化590】

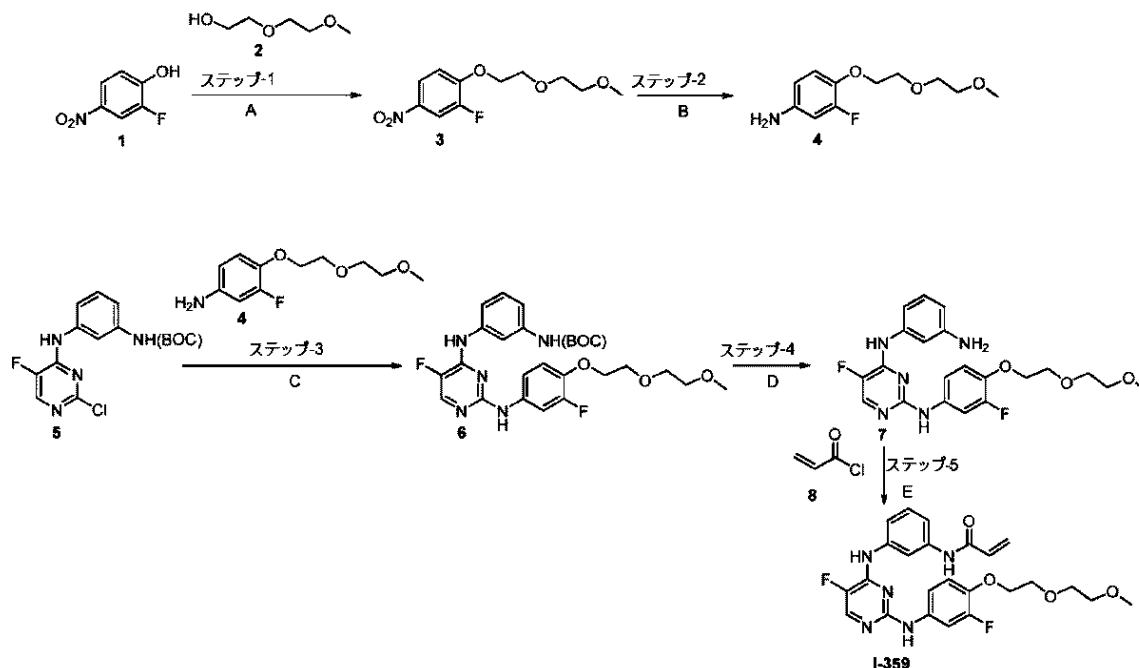


【1970】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1971】

【化591】



【1972】

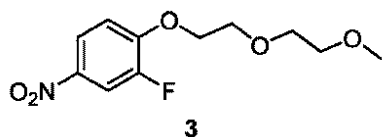
A) DIAD、 PPh_3 、 Et_3N 、乾燥THF、室温、1時間；B) H_2 、Pd/C、メタノール、室温、16時間；C) $Pd(OAc)_2$ 、BINAP、 Cs_2CO_3 、トルエン、 $110^\circ C$ 、6時間；D) TFA、 CH_2Cl_2 、室温、1時間；E) $(BOC)_2O$ 、30分間、次いで K_2CO_3 、NMP、 $0^\circ C$ 、15分間。

【1973】

ステップー1

【1974】

【化 5 9 2】



【1 9 7 5】

THF (10 mL) 中の 1 (0.5 g、3.18 mmol) の攪拌溶液に 2 (0.38 g、3.18 mmol)、PPh₃ (0.91 g、3.498 mmol) および Et₃N (0.48 g、4.776 mmol) を N₂ 雰囲気下で加えた。反応混合物を 0℃まで冷却し、それに DIAD (0.707 g、3.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温にし、それを 1 時間攪拌した。それを水でクエンチし、酢酸エチル (3×5 mL) で抽出し、合わせた EtOAc 抽出物を水およびブライン溶液で洗浄した (各 5 mL)。減圧下で濃縮した後に得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、石油エーテル/酢酸エチル、7/3)、3 (0.61 g、65%) を白色の固体として得た。

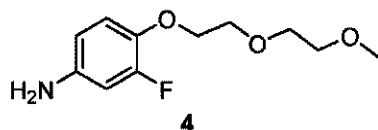
10

【1 9 7 6】

ステップー 2

【1 9 7 7】

【化 5 9 3】



20

【1 9 7 8】

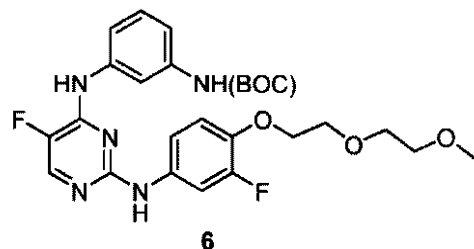
エタノール (20 mL) 中の 3 (0.6 g、2.31 mmol) の溶液に Pd/C (0.060 g、10 重量%) を加え、反応混合物を H₂ 雰囲気 (ブラダーでの圧力) 下で室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、減圧下濃縮して、4 (0.375 g、70.7%) を帯茶色の粘稠な油として得た。

【1 9 7 9】

ステップー 3

【1 9 8 0】

【化 5 9 4】



30

【1 9 8 1】

脱気したトルエン (トルエンは N₂ で 30 分間パージした) 中の実施例 20 のステップー 1 に従って調製した 4 (0.275 g、1.19 mmol)、5 (0.403 g、1.19 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.0026 g、0.11 mmol)、BINAP (0.0037 g、0.059 mmol) および Cs₂CO₃ (0.969 g、2.95 mmol) の溶液を 110℃で 16 時間 N₂ 雰囲気下で加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーでさらに精製して (SiO₂、60~120、石油エーテル/酢酸エチル 5/5)、6 (0.350 g、55%) を黄色の固体として得た。

40

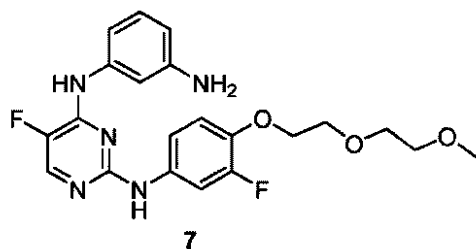
【1 9 8 2】

50

ステップー 4

【1983】

【化595】



10

【1984】

0℃で乾燥CH₂Cl₂ (3mL) 中の6 (0.3g、0.56mmol) の攪拌溶液にCF₃COOH (1.0mL) を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応物を室温にし、それを1時間攪拌した。それを減圧下濃縮し、残渣をNaHCO₃ 溶液 (3mL) でクエンチし、EtOAc (3×25mL) で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を水 (20mL)、ブライン (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、7 (0.15g、62.5%) を明茶色の粘稠な液体として得た。

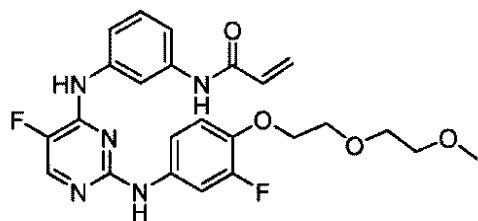
【1985】

ステップー 5

【1986】

【化596】

20



【1987】

約0℃でNMP (1.0mL) 中の7 (0.1g、0.23mmol) の冷却溶液にK₂CO₃ (0.15g、1.1mmol)、塩化アクリロイル (0.0022g、0.25mmol) を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を10% NaHCO₃ の冷攪拌溶液に滴下した。添加完了後、溶液をさらに30分間0℃で攪拌し、固体をブフナー漏斗に通す濾過により単離した。固体を冷水、ヘキサンで洗浄し、メタノール：ジクロロメタン (50：50、25mL) に溶解させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を冷水 (3mL) に懸濁させ、Et₃Nをそれに加え、それを酢酸エチル (2×5mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水 (5mL)、ブライン (5mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物 (0.055g、50%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.24 (s, 3H), 3.44 (t, J=4.88 Hz, 2H), 3.57 (t, J=4.04 Hz, 2H), 3.69 (t, J=4.24 Hz, 2H), 4.04 (t, J=4.04 Hz, 2H), 5.73 (d, J=10.12 Hz, 1H), 6.23 (d, J=16.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10.12 & 16.92 Hz, 1H), 6.95 (t, J=9.4 Hz, 1H), 7.28–7.30 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.04 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.48 Hz, 1H), 7.67 (d, J=14.36 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.10 (d, J=3.44 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.14 (s, 1H); LCMS: m/e 486.1 (M+1)。

30

40

50

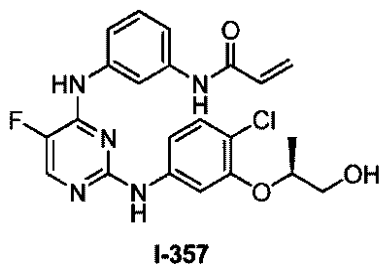
【1988】

(実施例248)

(S)-N-(3-(2-(4-クロロ-3-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルオキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-357 の調製

【1989】

【化597】



10

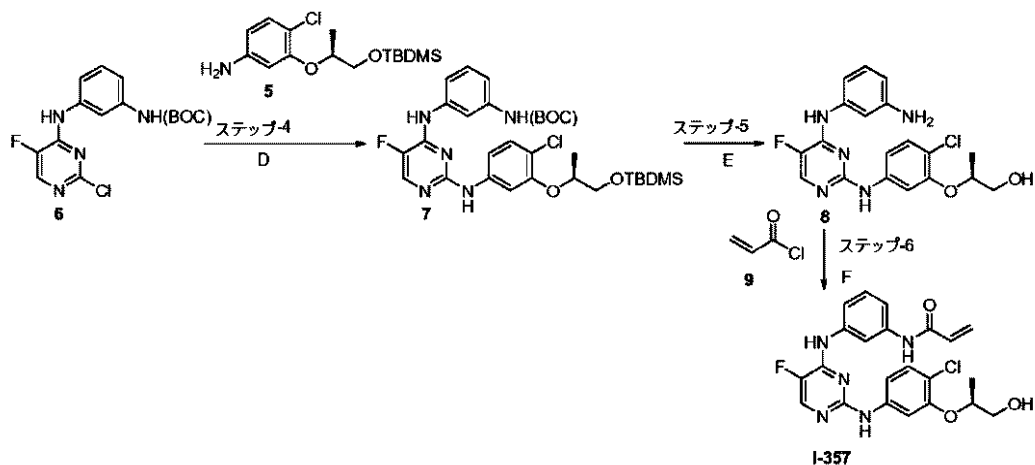
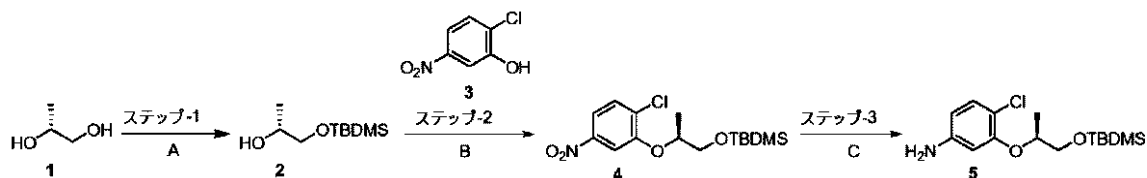
【1990】

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【1991】

【化598】

20



30

40

【1992】

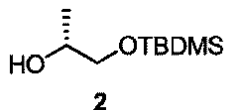
A) TBDMSCl、イミダゾール、 CH_2Cl_2 、 0°C 、2時間；B) DIAD、PPH₃、Et₃N、乾燥THF、室温、1時間；C) H₂、ラネーNi、MeOH、2時間；D) Pd(OAc)₂、BINAP、Cs₂CO₃、トルエン、 110°C 、6時間；E) TFA、 CH_2Cl_2 、室温、1時間；F) (BOC)₂O、30分間、次いでK₂CO₃、NMP、 0°C 、15分間。

【1993】

ステップー1

【1994】

【化 5 9 9】



【1 9 9 5】

DCM中の1 (1 g、13.1 mmol) の攪拌溶液に0℃で、イミダゾール (0.875 g、13.1 mmol) およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド (1.98 g、13.1 mmol) を加えた。同温を2時間維持し、次いで反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して (中性アルミナ、石油エーテル/酢酸エチル7/3)、2 (1.4 g、56%) を無色の液体として得た。

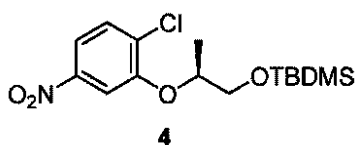
10

【1 9 9 6】

ステップー 2

【1 9 9 7】

【化 6 0 0】



【1 9 9 8】

20

THF (15 mL) 中の2 (1.5 g、7.89 mmol) の攪拌溶液に3 (1.36 g、7.89 mmol)、PPh₃ (2.27 g、8.6 mmol) およびEt₃N (1.19 g、11.1 mmol) をN₂ 雰囲気下で加えた。反応混合物を0℃まで冷却し、それにDIAD (1.75 g、8.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温にし、それを1時間攪拌した。それを水でクエンチし、酢酸エチル (3×5 mL) で抽出し、合わせたEtOAc抽出物を水およびブライン溶液で洗浄した (各5 mL)。減圧下で濃縮した後得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して (SiO₂、60~120、石油エーテル/酢酸エチル、7/3)、4 (2.1 g、76.9%) を黄色の油として得た。

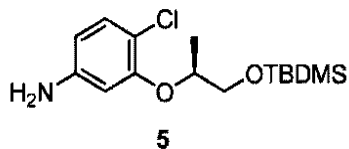
【1 9 9 9】

30

ステップー 3

【2 0 0 0】

【化 6 0 1】



【2 0 0 1】

40

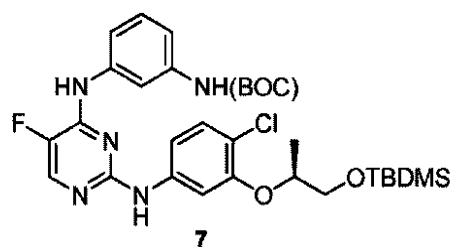
メタノール (20 mL) 中の4 (2 g、5.7 mmol) の溶液にラネーNi (3 g) を加えた。反応混合物をH₂ 雰囲気 (袋での圧力) 下で室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して (中性アルミナ、石油エーテル/酢酸エチル、8/2)、5 (1.4 g、77%) を帯茶色の粘稠な油として得た。

【2 0 0 2】

ステップー 4

【2 0 0 3】

【化 6 0 2】



【 2 0 0 4】

脱気したトルエン（トルエンは N_2 で30分間パージした）中の実施例20のステップー1に従って調製した6（0.2 g、0.63 mmol）、1（0.213 g、0.63 mmol）、 $Pd(OAc)_2$ （0.014 g、0.063 mmol）、BINAP（0.0019 g、0.031 mmol）および CS_2CO_3 （0.511 g、1.5 mmol）の溶液を110℃で16時間 N_2 雰囲気下で加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc（20 mL）で希釈し、水（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過し、次いで減圧下濃縮して残渣を得、カラムクロマトグラフィーを使用してそれをさらに精製して（ SiO_2 、60～120、石油エーテル／酢酸エチル7／3）、7（0.15 g、38.4%）を黄色の固体として得た。

10

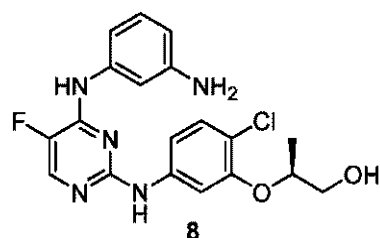
【 2 0 0 5】

ステップー5

20

【 2 0 0 6】

【化 6 0 3】



【 2 0 0 7】

0℃で乾燥 CH_2Cl_2 （5 mL）中の7（0.15 g、0.24 mmol）の攪拌溶液に CF_3COOH （1.5 mL）を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応物を室温にし、それを1時間攪拌した。それを減圧下濃縮し、残渣を $NaHCO_3$ 溶液（3 mL）でクエンチし、EtOAc（3×25 mL）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を水（20 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮して、8（0.085 g、86.7%）を白色の固体として得た。

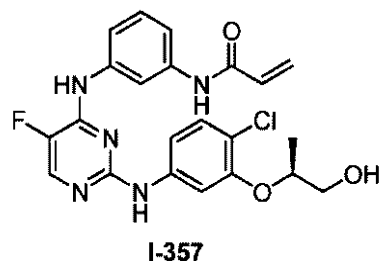
30

【 2 0 0 8】

ステップー6

【 2 0 0 9】

【化 6 0 4】



【 2 0 1 0】

NMP（2.0 mL）中の8（0.085 g、0.21 mmol）の攪拌溶液を0℃ま

50

で冷却し、それに K_2CO_3 (0.29 g、2.1 mmol) および塩化アクリロイル (THF中の1 M溶液、0.21 mL、0.21 mmol) を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を10% $NaHCO_3$ の冷攪拌溶液に滴下した。添加完了後、溶液をさらに30分間0℃で攪拌し、固体をブフナー漏斗に通す濾過により単離した。固体を冷水、ヘキサンで洗浄し、メタノール：ジクロロメタン (50：50、25 mL) に溶解させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を冷水 (3 mL) に懸濁させ、 Et_3N をそれに加え、それを酢酸エチル (2×5 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物 (65 mg、67%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (DMSO-d₆)

δ ppm: 1.18 (d, $J=6.12$ Hz, 3H), 3.40–3.47 (m, 1H), 3.50–3.56 (m, 1H), 4.20–4.30 (m, 1H), 4.82 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=1.88$ & 10.08 Hz, 1H), 6.25 (dd, $J=1.92$ & 16.92 Hz, 1H), 6.45 (dd, $J=10.08$ & 16.92 Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.76$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.40–7.44 (m, 3H), 7.52 (d, $J=8.44$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.12 (d, $J=3.64$ Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); LCMS: m/e 458.0 (M+1)。

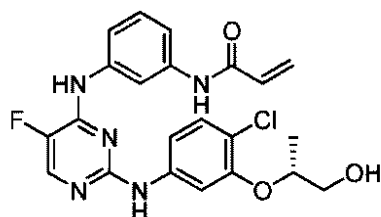
【2011】

(実施例249)

(R)-N-(3-(2-(4-クロロ-3-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルオキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-358 の調製

【2012】

【化605】



I-358

【2013】

ステップ1の1の代わりに(R)-プロパン-1, 2-ジオールを使用して実施例248で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.18 (d, $J=6.12$ Hz, 3H), 3.40–3.47 (m, 1H), 3.50–3.56 (m, 1H), 4.20–4.30 (m, 1H), 4.82 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=1.88$ & 10.08 Hz, 1H), 6.25 (dd, $J=1.92$ & 16.92 Hz, 1H), 6.45 (dd, $J=10.08$ & 16.92 Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.76$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.40–7.44 (m, 3H), 7.52 (d, $J=8.44$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.12 (d, $J=3.64$ Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); LCMS: m/e 458.0 (M+1)。

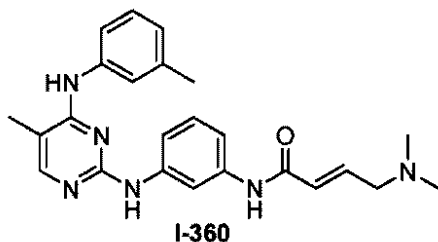
【2014】

(実施例250)

(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-(5-メチル-4-(m-トリルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ブタ-2-エンアミド I-360 の調製

【2015】

【化606】



10

【2016】

ステップ3の塩化アクリロイル代わりに(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイルクロリドを使用して実施例3で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7.91 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.21 (dd, J=8.2, 8.0 Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 4H); 6.27 (s, 1H), 6.06 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.14 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.13 (s, 3H); LCMS m/z 417 (M+1)。

20

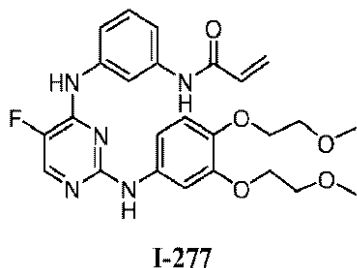
【2017】

(実施例251)

N-(3-(2-(3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-277 の調製

【2018】

【化607】

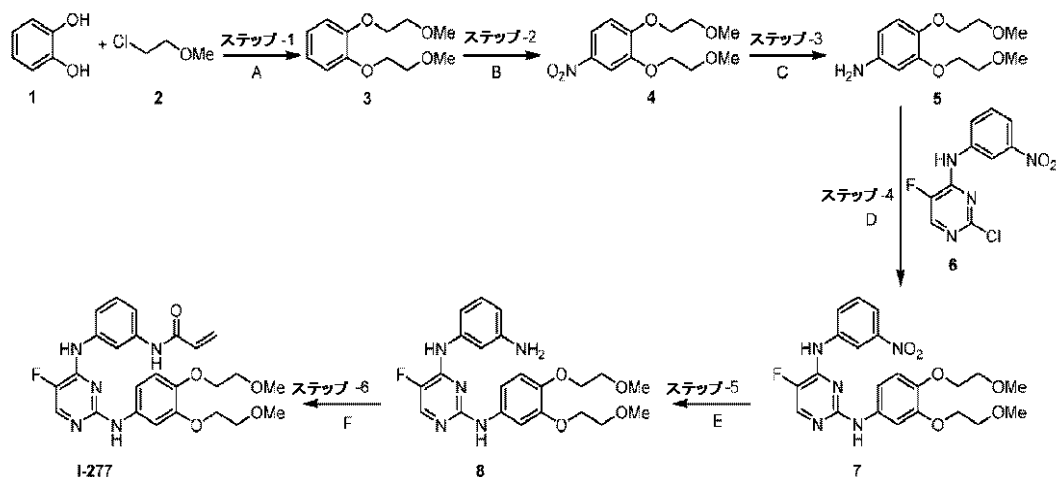


30

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【2019】

【化 6 0 8】



A) K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、DMF、 $90^\circ C$ 、16時間；B) HNO_3 、酢酸、室温、1時間；

C) Pd/C 、メタノール、室温、3時間；D) 酢酸、エタノール、 $80^\circ C$ 、16時間；

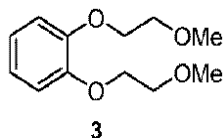
E) Pd/C 、メタノール、室温、16時間；F) 塩化アクリロイル、 K_2CO_3 、NMP、室温、30分間。

【2 0 2 0】

ステップー 1

【2 0 2 1】

【化 6 0 9】



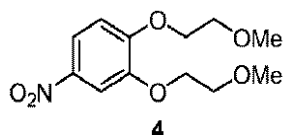
DMF (100 mL) 中の 1 (5 g、45.4 mmol) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (15.6 g、112.9 mmol)、 Cs_2CO_3 (36.6 g、112.3 mmol) を加え、次いで 2 (12.4 mL、135.8 mmol) を加え、反応混合物を $90^\circ C$ で 16 時間加熱した。次いで反応混合物を冷却し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し濃縮して 3 (9.9 g、96%) を褐色液体として得た。

【2 0 2 2】

ステップー 2

【2 0 2 3】

【化 6 1 0】



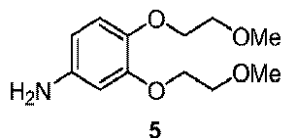
酢酸 (50 mL) 中の 3 (2.5 g、11 mmol) の攪拌溶液に、発煙硝酸 (0.83 g、13.2 mmol) を $0^\circ C$ で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を碎氷上に注加し、得られた固体をろ取し、減圧下で乾燥して 4 (2.23 g、74%) を黄色固体として得た。

【2 0 2 4】

ステップー 3

【2 0 2 5】

【化 6 1 1】



メタノール（20 mL）中の 4（1 g、3.68 mmol）の溶液に、N₂ 雰囲気下で Pd/C（0.2 g、20% w/w）を加えた。次いで反応混合物を H₂ 雰囲気下（ブラダー（bladder））で 3 時間攪拌した。これをセライト床（celite bed）でろ過し、ろ液を濃縮して 5（0.87 g、98%）を褐色油状物として得た。

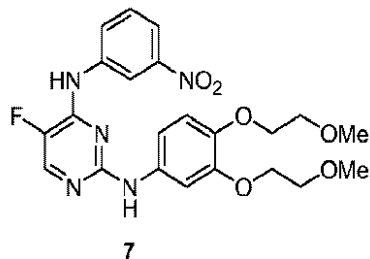
【2026】

10

ステップー 4

【2027】

【化 6 1 2】



20

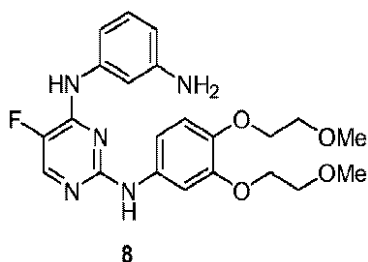
エタノール（4 mL）中の 6（0.45 g、1.675 mmol）の溶液に、5（0.4 g、1.658 mmol）および酢酸（0.2 mL）を加え、反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。次いでこれを減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル、6：4）で精製して 7（0.13 g、17%）を黄色固体として得た。

【2028】

ステップー 5

【2029】

【化 6 1 3】



30

メタノール（3 mL）中の 7（0.13 g、0.275 mmol）の溶液に、N₂ 雰囲気下で Pd/C（26 mg、20% w/w）を加えた。次いで反応混合物を H₂ 雰囲気下（ブラダー）、室温で 16 時間攪拌した。これをセライト床でろ過し、ろ液を濃縮して 8（0.10 g、82%）を緑色固体として得た。

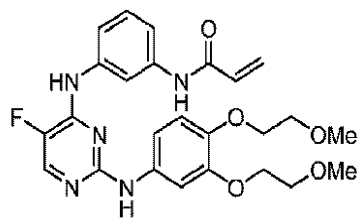
40

【2030】

ステップー 6

【2031】

【化 6 1 4】



I-277

NMP (1.0 mL) 中の 8 (0.1 g、0.225 mmol) の冷却溶液に、 K_2CO_3 (0.15 g、1.1 mmol)、塩化アクリロイル (0.002 g、0.25 mmol) を加え、反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。次いで反応混合物を 10% $NaHCO_3$ (約 5 mL) の冷却攪拌溶液に滴下し、0℃で 30 分間攪拌した。析出した固体をブフナー漏斗でろ過して単離した。固体をメタノール：ジクロロメタン (1：1、25 mL) に溶解させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物を冷水 (3 mL) に懸濁させ、これに Et_3N を加え、酢酸エチルで抽出した。一緒にした酢酸エチル抽出物を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して I-277 (0.049 g、44%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 3.28 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.56–3.60 (m, 4H), 3.88 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 14 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 16, 10 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21–7.27 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.07 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); LCMS : m/e : 498.2 ($M+1$)。

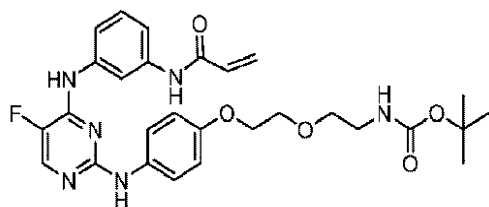
【2032】

(実施例 252)

tert-ブチル 2- (2- (4- (4- (3-アクリルアミドフェニルアミノ) -5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ) フェノキシ) エトキシ) エチルカルバメート I-370 の調製

【2033】

【化 6 1 5】



I-370

ステップ 1 の 2 の代わりに tert-ブチル 2- (2- (4-アミノフェノキシ) エトキシ) エチルカルバメートを使用して実施例 245 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 1.37 (s, 9H), 3.09 (m, 2H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 16.9, 10 Hz, 1H), 6.73–6.81

(m, 3H), 7.27 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47–7.53 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); LCMS: m/e : 553.2 ($M+1$).

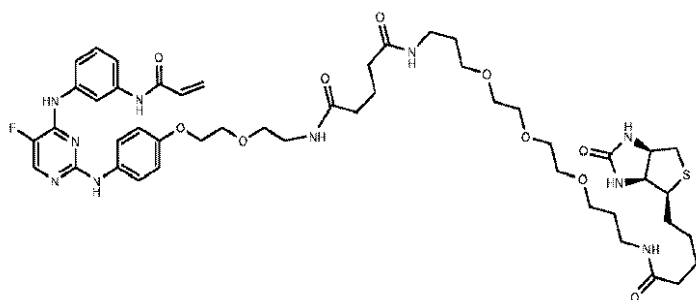
【2034】

(実施例253)

N1-(2-(2-(4-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)フェノキシ)エトキシ)エチル)-N5-(15-オキソ-19-((3aS, 4S, 6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル)-4, 7, 10-トリオキサ-14-アザノナデシル)グルタルアミド I-363の調製

【2035】

【化616】



I-363

ステップ1のI-45の代わりにtert-ブチル2-(2-(4-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)フェノキシ)エトキシ)エチルカルバメート(実施例252に記載のI-370)を使用して実施例204に記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS ($RT = 2.045$ / ($M+H$)) 995.4。

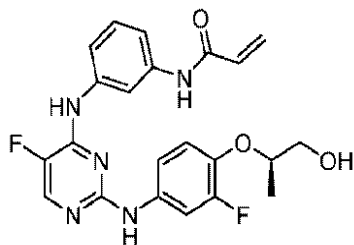
【2036】

(実施例254)

(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルオキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-372の調製

【2037】

【化617】



I-372

ステップ2の4の代わりに(R)-2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)プロパン-1-オールを使用して実施例20に記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。 ^1H NMR ($DMSO-d_6$): $\delta = 1.17$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 3.40–3.46 (m, 1H), 3.50–3.56 (m, 1H), 4.22 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.83 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J =$

16.9, 1.9 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.24–7.31 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 14.3, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.14 (s, 1H); LCMS: m/e 442.2 (M+1)。

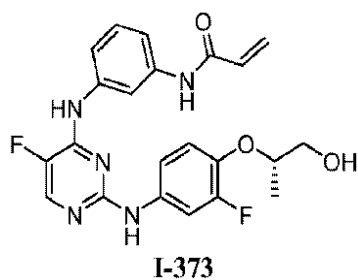
【2038】

(実施例255)

(S)-N-(3-(5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルオキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-373の調製

【2039】

【化618】



ステップ2の4の代わりに(S)-2-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)プロパン-1-オールを使用して実施例20で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT=3.316 / (M+H)) 442.0。

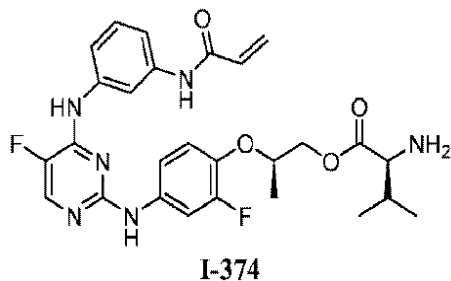
【2040】

(実施例256)

(S)-((R)-2-(4-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)-2-フルオロフェノキシ)プロピル)2-アミノ-3-メチルブタノエート I-374の調製

【2041】

【化619】



以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【2042】

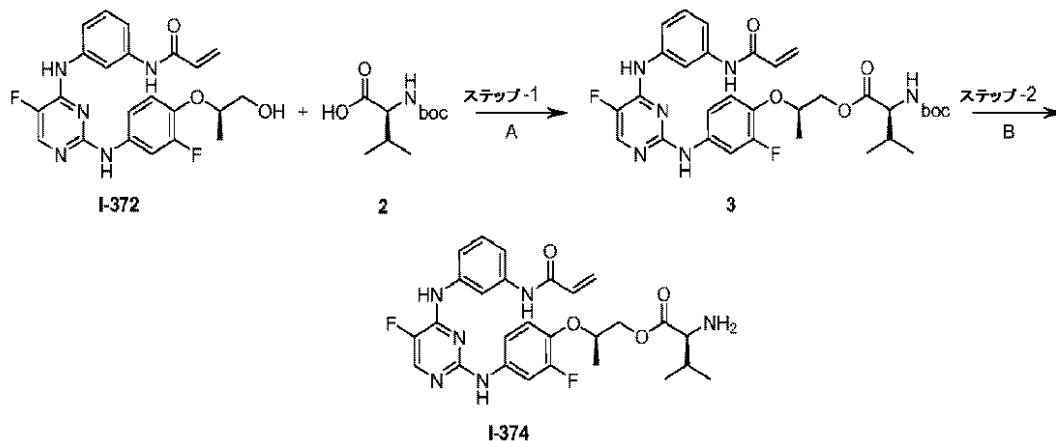
10

20

30

40

【化 6 2 0】



10

A) EDC・HCl、HOBT、DMAP、NMM、DMF、室温、16時間；

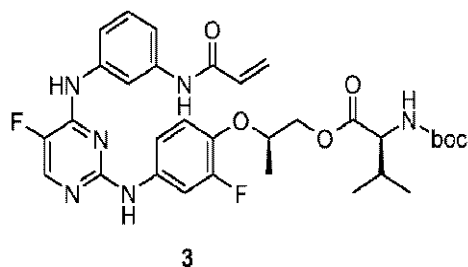
B) HCl（ジエチルエーテル中に1M）、0℃、1時間。

【2043】

ステップー1

【2044】

【化 6 2 1】



20

DMF（0.8 mL）中のI-372（0.08 g、0.18 mmol）の攪拌溶液に、2（0.057 g、0.26 mmol）、EDC・HCl（0.086 g、0.45 mmol）、HOBT（0.06 g、0.44 mmol）、4-DMAP（0.008）およびNMM（0.036 g、0.36 mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。次いでこれを水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、クロロホルム：メタノール、9：1）で精製して3（0.06 g、51.7%）を灰白色固体として得た。

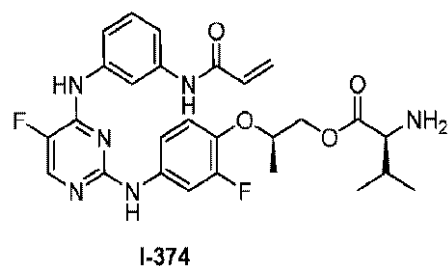
30

【2045】

ステップー2

【2046】

【化 6 2 2】



40

ジエチルエーテル中のHClの冷却溶液（1M、6 mL）を3（60 mg、0.09 mmol）に加え、反応混合物を0℃で45分間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥してI-374（そのHCl塩として）を

50

黄色固体 (20 mg) として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.75–1.83 (m, 1H), 3.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05–4.11 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 4.40–4.50 (m, 1H), 5.73 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 17, 10.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24–7.29 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.13 (s, 1H). LCMS: m/e 541.2 ($M+1$)。 10

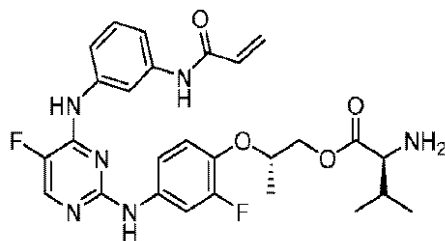
【2047】

(実施例 257)

(S)–((S)–2–(4–(4–(3–アクリルアミドフェニルアミノ)–5–フルオロピリミジン–2–イルアミノ)–2–フルオロフェノキシ)プロピル)2–アミノ–3–メチルブタノエート I–377 の調製 20

【2048】

【化 623】



I-377

ステップ 1 の I–372 の代わりに (S)–N–(3–(5–フルオロ–2–(3–フルオロ–4–(1–ヒドロキシプロパン–2–イルオキシ)フェニルアミノ)ピリミジン–4–イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (実施例 255 に記載の I–373) を使用して実施例 256 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (R_T = 3.227 / ($M+H$)) 542.2。 30

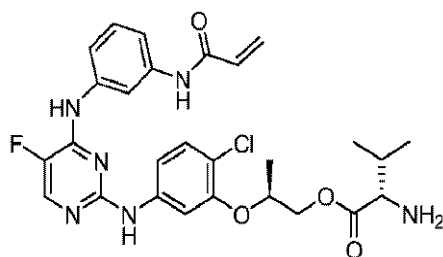
【2049】

(実施例 258)

(S)–((S)–2–(5–(4–(3–アクリルアミドフェニルアミノ)–5–フルオロピリミジン–2–イルアミノ)–2–クロロフェノキシ)プロピル)2–アミノ–3–メチルブタノエート I–369 の調製 40

【2050】

【化 624】



I-369

ステップ 1 の I–372 の代わりに (S)–N–(3–(2–(4–クロロ–3–(1 50

ーヒドロキシプロパンー2-イルオキシ)フェニルアミノ)ー5-フルオロピリミジンー4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド(実施例248に記載のI-357)を使用して実施例256に記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS(RT=3.54/(M+H))557.2。

【2051】

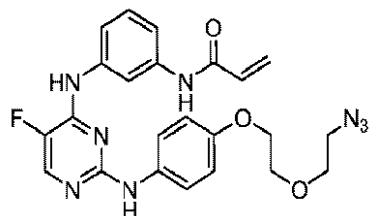
(実施例259)

N-(3-(2-(4-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)フェニルアミノ)ー5-フルオロピリミジンー4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-371の調製

【2052】

【化625】

10



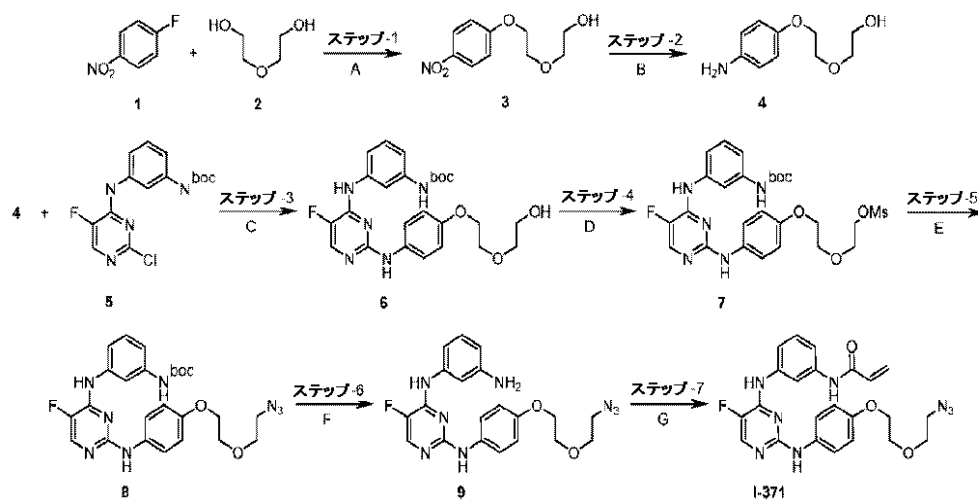
I-371

以下に記載した通りのスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。

【2053】

【化626】

20



30

A) K_2CO_3 、DMSO、室温、16時間；B) Pd/C、エタノール、16時間；C) $Pd(OAc)_2$ 、BINAP、 Cs_2CO_3 、トルエン、110℃、16時間；D) 塩化メシル、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、室温、1時間；E) アジ化ナトリウム、DMF、70℃、4時間；F) TFA、 CH_2Cl_2 、0℃～室温、1.5時間；G) 塩化アクリロイル、NMP、 K_2CO_3 、30分間。

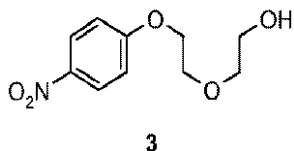
【2054】

ステップー1

【2055】

40

【化 6 2 7】



DMSO (20 mL) 中の 1 (1 g、7.09 mmol) の攪拌溶液に K_2CO_3 (0.96 g、6.95 mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌した。次いで 2 (3.7 g、34.86 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌を続行した。反応混合物を氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し濃縮して 3 を黄色固体 (1.0 g、62%) として得た。

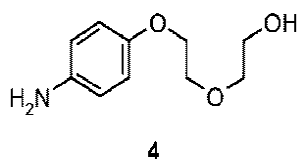
10

【2056】

ステップ 2

【2057】

【化 6 2 8】



エタノール中の 3 (1.0 g、4.4 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下で Pd/C (0.1 g、10% w/w) を加え、次いで反応混合物を H_2 雰囲気下 (ブラダー) で 16 時間攪拌した。次いで反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して 4 を褐色粘性液体 (0.8 g、92.2%) として得た。

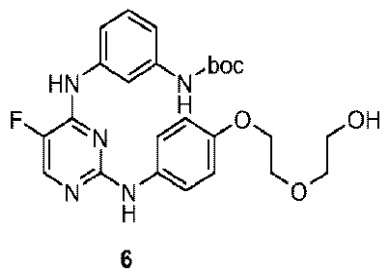
20

【2058】

ステップ 3

【2059】

【化 6 2 9】



30

脱気したトルエン (20 mL) (トルエン中に N_2 を 30 分間バージした) 中の 4 (0.3 g、1.52 mmol)、5 (0.61 g、1.8 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.017 g、0.076 mmol)、BINAP (0.066 g、0.106 mmol) および Cs_2CO_3 (1.23 g、3.78 mmol) の混合物を N_2 雰囲気下、110 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。ろ過し減圧下で濃縮して残留物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル；6：4) でさらに精製して 6 (0.3 g、39.5%) を褐色固体として得た。

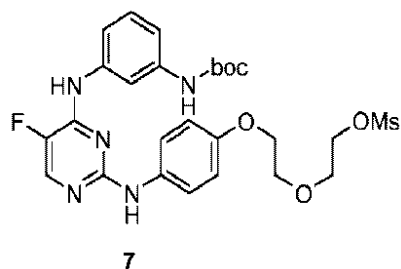
40

【2060】

ステップ 4

【2061】

【化 6 3 0】



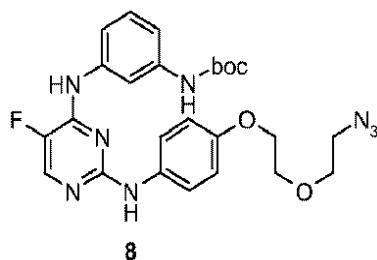
ジクロロメタン（10 mL）中の6（0.35 g、0.7 mmol）とトリエチルアミン（0.2 mL、1.4 mmol）の攪拌溶液に0℃で、塩化メシル（0.12 g、1.05 mmol）を加え、次いで反応混合物を室温で1時間攪拌した。これを水でクエンチし、有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し濃縮して7を無色油状物（0.4 g、粗製物）として得た。

【2062】

ステップー 5

【2063】

【化 6 3 1】



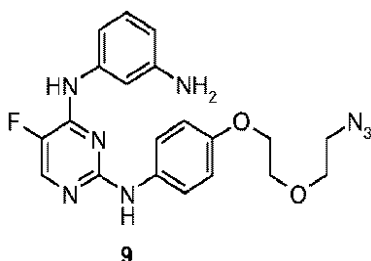
DMF（5 mL）中の7（0.4 g、0.69 mmol）の攪拌溶液にアジ化ナトリウム（0.054 g、0.83 mmol）を加え、反応混合物を70℃で4時間加熱した。次いでこれを氷水で処理し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し濃縮して8を粘性油状物8（0.3 g、82.6%）として得た。

【2064】

ステップー 6

【2065】

【化 6 3 2】



無水CH₂Cl₂（10 mL）中の3（0.3 g、0.57 mmol）の攪拌溶液に0℃で、CF₃COOH（1.0 mL）を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で1時間攪拌した。これを減圧下で濃縮し、残留物をNaHCO₃溶液で処理し酢酸エチルで抽出した。一緒にしたEtOAc抽出物を水で洗浄した。次いでこれを10%クエン酸溶液で抽出した。一緒にしたクエン酸抽出物を10%NaOH溶液で塩基性化し、次いでEtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し濃縮して9（0.17 g、70%）を褐色固体として得た。

【2066】

ステップー 7

10

20

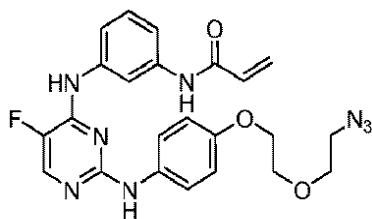
30

40

50

【2067】

【化633】



I-371

NMP (1.5 mL) 中の 9 (0.075 g、0.177 mmol) の攪拌溶液に 0℃ で、 K_2CO_3 (0.05 g、0.36 mmol) を加え、次いで塩化アクリロイル (0.017 g、0.188 mmol) を加え、反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。次いで反応混合物を 10% $NaHCO_3$ の冷却攪拌溶液に滴下した。滴下が終わった後、溶液を 0℃ でさらに 30 分間攪拌し、分離した固体をブフナー漏斗でろ過して単離した。固体を冷水、ヘキサンで洗浄し、メタノール：ジクロロメタン (1：1、5 mL) に溶解させ、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物を冷水 (3 mL) および Et_3N (約 1 mL) 中に懸濁させ、しばらく攪拌し、酢酸エチルで抽出した。一緒にした酢酸エチル抽出物を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル、1：1) で 2 回精製して I-371 (0.04 g、47.3%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 3.42 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.72–3.77 (m, 4H), 4.00 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 5.75 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17, 1.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.47–7.53 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); LCMS : m/e 479.2 ($M+1$)。 10 20 30

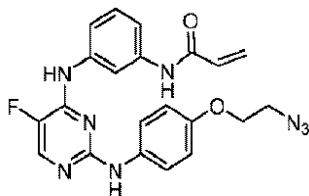
【2068】

(実施例 260)

N-(3-(2-(4-(2-アジドエトキシ)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-376 の調製

【2069】

【化634】



I-376

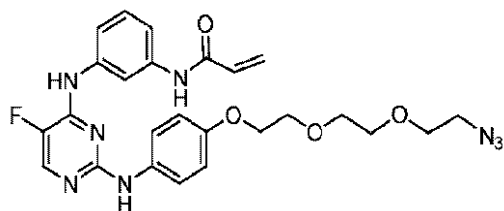
ステップ 3 の 4 の代わりに 2-(4-アミノフェノキシ)エタノールを使用して実施例 259 で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 3.447 / ($M+H$)) 435.2。

【2070】

(実施例 261)

N-(3-(2-(4-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)フェ 50

ニルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド
I - 379 の調製
【2071】
【化635】



I-379

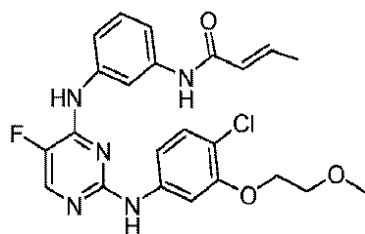
10

ステップ1の2の代わりに2, 2' - (エタン - 1, 2 - ジイルビス (オキシ)) ジエタノールを使用して実施例259で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 4.454 / (M+H)) 475.6。
【2072】

(実施例262)

(E) - N - (3 - (2 - (4 - クロロ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) ブター - 2 - エンアミド I - 375 の調製
【2073】
【化636】

20



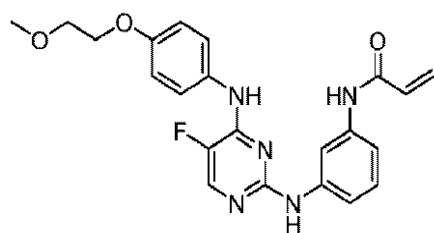
I-375

ステップ4の7の代わりに(E) - ブター - 2 - エノイルクロリドを使用して実施例28で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 4.026 / (M+H)) 473.2。
【2074】

30

(実施例263)

N - (3 - (5 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニルアミノ) ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド I - 381 の調製
【2075】
【化637】



I-381

40

ステップ1の2の代わりに4 - (2 - メトキシエトキシ) アニリンを使用して実施例4で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT = 2.275 / (M+H)) 424.1。
【2076】

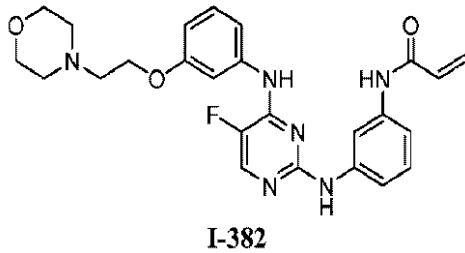
50

(実施例 264)

N-(3-(5-フルオロ-4-(3-(2-モルホリノエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-382 の調製

【2077】

【化638】



10

ステップ1の2の代わりに3-(2-モルホリノエトキシ)アニリンを使用して実施例4で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT=2.108/(M+H)) 479.2。

【2078】

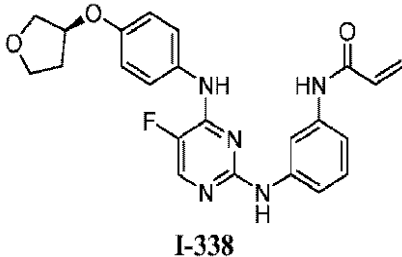
(実施例 265)

(S)-N-(3-(5-フルオロ-4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド I-338 の調製

20

【2079】

【化639】



30

ステップ1の2の代わりに(S)-4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)アニリンを使用して実施例4で記載のスキーム、ステップおよび中間体に従って標題化合物を調製した。LC/MS (RT=1.71/(M+H)) 458.1。

【2080】

生物学的実施例

BTK、TEC、ITK、BMX、ErbB1 (EGFR)、ErbB2、ErbB4 および JAK3 の阻害剤として提供化合物の生物学的活性を測定するために用いるアッセイを以下で説明する。

【2081】

40

(実施例 266)

BTKに対する効力評価のためのOmniaアッセイプロトコル

EGFR-WTおよびEGFR-T790M/L858Rを用いたプロトコルを以下に説明し、次いでプロトコルBTK最適試薬条件(optimized reagent condition)を説明する。

【2082】

アッセイプラットフォームの機構は、製造供給元(Invitrogen、Carlsbad、CA)による以下のURL:

www.invitrogen.com/content.cfm?pageid=11338またはwww.invitrogen.com/site/us/en/home

50

／Products-and-Services／Applications／Drug-Discovery／Target-and-Lead-Identification-and-Validation／kinaseBiology／KB-Misc／Biochemical-assays／Omnia-kinase-assays. htmlのウェブサイト詳しく説明されている。

【2083】

簡単に述べると、InvitrogenからのEGFR-WT (PV3872)、BPS Bioscience、San Diego、CA、1.13×ATP (AS001A)からのEGFR-T790M/L858R (40350)および適切なTyr-Sox複合化ペプチド基質 (KCZ1001)の10×ストック液を、20mMトリス、pH 7.5、5mM MgCl₂、1mM EGTA、5mMのβ-グリセロリン酸塩、5%グリセロール (10×ストック液、KB002A)および0.2mM DTT (DS001A)からなる1×キナーゼ反応緩衝液で調製した。5μLの各酵素を、Corning (#3574) 384ウェル、白色の非結合型表面マイクロタイタープレート (Corning、NY)中、27℃で30分間、0.5μLの容積の50%DMSOでプレインキュベートし、調製した化合物を50%DMSOで連続的に希釈した。45μLのATP/Tyr-Soxペプチド基質ミックスを加えてキナーゼ反応を開始させ、BioTek (Winoski、VT)からのSynergy⁴プレートリーダーを用いてλ_{ex}360/λ_{em}485で60分間30~90秒毎にモニターした。各アッセイの終わりに、各ウェルからのプログレス曲線を線形反応速度論的に試験し、統計的に当てはめた(R²、95%信頼区間、平方の絶対和 (absolute sum of squares))。各反応の初速度 (0分~約30分)を、相対蛍光単位対時間 (分)のプロットの勾配から判定し、次いで阻害剤濃度に対してプロットし、GraphPad Software (San Diego、CA)からのGraphPad Prismのlog [阻害剤] 対応答、可変勾配モデルからIC₅₀を推定した。

【2084】

上記プロトコルのための修飾されたBTK最適試薬条件は以下の通りである：

[BTK] = 5 nM、[ATP] = 40 mM、[Y5-Sox] = 10 mM (ATP K Map p約36 mM)。

【2085】

(実施例267)

表6に、BTK阻害アッセイにおける、選択された本発明の化合物の活性を示す。化合物番号は表5の化合物番号に対応する。「A」で表された活性を有する化合物はIC₅₀ ≤ 10 nMを示し；「B」で表された活性を有する化合物はIC₅₀ 10~100 nMを示し；「C」で表された活性を有する化合物は100~1000 nMのIC₅₀を示し；「D」で表された活性を有する化合物は1000~10,000 nMのIC₅₀を示し；「E」で表された活性を有する化合物はIC₅₀ ≥ 10,000 nMを示す。

表6. BTK阻害データ

【2086】

【表 6－1】

化合物番号	BTK 阻害
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-7	A
I ^R -7	C
I-8	A
I-9	A
I-10	C

【 2 0 8 7 】

【表 6 - 2】

化合物番号	BTK 阻害
I-11	A
I-23	B
I-27	A
I-28	A
I-33	A
I-34	B
I-35	A
I-38	A
I-39	A
I-40	A
I-45	A
I-54	A
I-55	A
I-56	C
I-60	C
I-69	A
I-70	A
I-71	A
I-72	A
I-73	A
I-74	A
I-75	A
I-76	A
I-77	A
I-78	A
I-79	A
I-80	A
I-81	A
I-82	A
I-83	A
I-84	A
I-85	B
I-86	A
I-87	A
I-88	A
I-89	A
I-90	A
I-91	A
I-92	A
I-93	A
I-94	A
I-95	A
I-96	A
I-97	A

10

20

30

40

【 2 0 8 8 】

【表 6 - 3】

化合物番号	BTK 阻害
I-98	C
I-99	A
I-100	C
I-101	B
I-102	B
I-103	A
I-104	A
I-105	A
I-106	B
I-107	A
I-108	A
I-109	A
I-110	A
I-111	A
I-112	A
I-113	A
I-114	A
I-115	B
I-116	A
I-117	A
I-118	A
I-119	B
I-120	A
I-121	A
I-122	A
I-123	B
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	B
I-128	A
I-129	A
I-130	A
I-131	A
I-132	A
I-133	A
I-134	A
I-135	A
I-136	A
I-137	C
I-138	A
I-139	A
I-140	A
I-141	A

10

20

30

40

【 2 0 8 9 】

【表 6 - 4】

化合物番号	BTK 阻害
I-142	A
I-143	A
I-144	A
I-145	A
I-146	A
I-147	A
I-148	D
I-149	A
I-150	A
I-151	A
I-152	A
I-153	A
I-154	A
I-155	A
I-156	A
I-157	A
I-158	A
I-159	A
I-160	A
I-161	A
I-162	A
I-163	B
I-164	A
I-165	A
I-166	A
I-167	A
I-168	A
I-169	A
I-170	A
I-171	A
I-172	A
I-173	A
I-174	A
I-175	C
I-176	A
I-177	A
I-178	A
I-179	C
I-180	A
I-181	A
I-182	A
I-183	A
I-184	A
I-185	A

10

20

30

40

【 2 0 9 0 】

【表 6 - 5】

化合物番号	BTK 阻害
I-186	A
I-187	B
I-188	A
I-189	A
I-190	A
I-191	A
I-192	A
I-193	C
I-194	A
I-195	A
I-196	B
I-197	C
I-198	A
I-199	A
I-200	A
I-201	A
I-202	A
I-203	B
I-204	A
I-205	B
I-206	E
I-207	A
I-208	A
I-209	A
I-210	A
I-211	D
I-212	D
I-213	E
I-214	B
I-215	A
I-216	C
I-217	A
I-218	A
I-219	A
I-220	A
I-221	B
I-222	B
I-223	E
I-224	B
I-225	C
I-226	B
I-227	A
I-228	A
I-229	B

10

20

30

40

【 2 0 9 1 】

【表 6 - 6】

化合物番号	BTK 阻害
I-230	A
I-231	C
I-232	B
I-233	A
I-234	D
I-235	B
I-236	B
I-237	A
I-238	D
I-241	D
I-242	A
I-243	A
I-244	A
I-245	A
I-246	B
I-247	A
I-248	A
I-249	A
I-277	A
I-312	A
I-313	A
I-315	A
I-316	A
I-318	A
I-321	A
I-322	A
I-323	C
I-324	A
I-325	C
I-326	A
I-327	A
I-328	A
I-329	A
I-330	B
I-331	B
I-332	A
I-333	A
I-334	A
I-335	A
I-336	A
I-337	A
I-338	A
I-339	A
I-341	A

10

20

30

40

【 2 0 9 2 】

【表 6 - 7】

化合物番号	BTK 阻害
I-342	A
I-343	B
I-344	A
I-345	A
I-346	A
I-347	A
I-348	A
I-349	A
I-350	A
I-351	A
I-352	A
I-353	A
I-354	A
I-355	A
I-356	A
I-357	A
I-358	A
I-359	A
I-360	A
I-362	A
I-363	A
I-369	A
I-370	A
I-371	A
I-372	A
I-373	A
I-374	A
I-375	D
I-376	A
I-377	A
I-378	A
I-379	A
I-381	A
I-382	B

10

20

30

(実施例 268)

BTK Ramos細胞アッセイ

化合物 I-2、I-4 および I-7 を Ramos ヒトバーキットリンパ腫細胞でアッセイした。Ramos 細胞を、T225 フラスコの懸濁液中で成長させ、遠心沈降させ、50 ml 無血清培地中に再懸濁し、1 時間インキュベートした。化合物を無血清培地中の Ramos 細胞に加えて 1、0.1、0.01 または 0.001 μ M の最終濃度にした。Ramos 細胞を化合物で 1 時間インキュベートし、再度洗浄し、100 μ l 無血清培地中に再懸濁させた。次いで細胞を 1 μ g のヤギ F(ab')₂ 抗ヒト IgM で刺激させ、氷上で 10 分間インキュベートして B 細胞受容体シグナル経路を活性化させた。10 分後、細胞を PBS で 1 回洗浄し、次いで、氷上で Invitrogen 細胞抽出緩衝液で溶解させた。溶解物からの 16 μ g の全タンパク質をゲルにロードし、BTK 基質 PLC γ 2 のリン酸化についてのプロットをプローブした。Ramos 細胞における BTK シグナル伝達の用量応答阻害を図 1、2、3、4 および 5 に示す。

40

【2093】

表 7 に、BTK Ramos 細胞阻害アッセイにおける、選択された本発明の化合物の活性を示す。化合物番号は表 5 の化合物番号に対応する。「A」で表された活性を有する

50

化合物は $IC_{50} \leq 10 \text{ nM}$ を示し；「B」で表された活性を有する化合物は $IC_{50} 10 \sim 100 \text{ nM}$ を示し；「C」で表された活性を有する化合物は $100 \sim 1000 \text{ nM}$ の IC_{50} を示し；「D」で表された活性を有する化合物は $1000 \sim 10,000 \text{ nM}$ の IC_{50} を示し；「E」で表された活性を有する化合物は $IC_{50} \geq 10,000 \text{ nM}$ を示す。

【2094】

【表7-1】

表7. BTK Ramos細胞阻害データ

化合物番号	BTK阻害
I-3	B
I-4	B
I-7	A
I-8	C
I-27	B
I-33	A
I-35	A
I-38	B
I-39	B
I-40	B
I-45	A
I-77	A
I-78	A

10

20

【2095】

【表 7 - 2】

化合物番号	BTK阻害
I-79	A
I-80	A
I-86	A
I-87	A
I-95	A
I-96	A
I-97	A
I-103	A
I-105	A
I-107	B
I-108	B
I-110	B
I-114	B
I-116	A
I-118	A
I-121	B
I-122	A
I-124	A
I-125	B
I-126	B
I-128	B
I-129	A
I-131	A
I-133	B
I-134	B
I-135	B
I-138	A
I-139	B
I-140	B
I-142	B
I-143	A
I-147	B
I-149	B
I-150	B
I-151	A
I-152	B
I-153	A
I-154	A
I-156	A
I-157	A
I-158	B
I-159	C
I-160	B
I-162	A

10

20

30

40

【 2 0 9 6 】

【表 7 - 3】

化合物番号	BTK阻害
I-163	B
I-164	A
I-165	B
I-166	B
I-167	B
I-168	B
I-169	A
I-170	B
I-172	A
I-173	A
I-174	A
I-176	C
I-177	C
I-178	B
I-180	C
I-182	A
I-185	C
I-186	A
I-188	A
I-189	B
I-190	B
I-192	B
I-194	A
I-195	B
I-198	A
I-201	C
I-202	C
I-204	A
I-207	C
I-208	B
I-209	B
I-210	A
I-217	A
I-219	B
I-220	B
I-227	A
I-228	A
I-230	A
I-233	A
I-242	A
I-243	A
I-244	B
I-245	A
I-247	A

10

20

30

40

【 2 0 9 7 】

【表 7 - 4】

化合物番号	BTK阻害
I-248	A
I-249	A
I-313	A
I-315	A
I-316	A
I-318	A
I-321	A

10

【2098】

(実施例 269)

Ramos 細胞を用いたウォッシュアウト実験

Ramos 細胞を、RPMI 培地 + 1 % グルタミン中、37℃で1時間血清飢餓させた。飢餓させた後、Ramos 細胞を無血清 RPMI 培地中に希釈した 100 nM 化合物で 1 時間処理した。化合物処理後、培地を取り除き、細胞を、化合物非含有培地で洗浄した。続いて、Ramos 細胞を 2 時間毎に洗浄し、新鮮な化合物非含有培地中で再懸濁した。所定の時間に細胞を採取し、1 μg 抗ヒト IgM (Southern Biotech カタログ番号 2022-01) で 10 分間氷上で処理し、BCR シグナル伝達を誘発させ、次いで PBS 中で洗浄した。次いで、Ramos 細胞を、Roche 完全プロテアーゼ阻害剤錠剤 (Roche 11697498001) およびホスファターゼ阻害剤 (Roche 04 906 837 001) を含む細胞抽出緩衝液 (Invitrogen FNN0011) 中に溶解させ、18 μg 全タンパク質溶解物を各レーンにロードした。BTK キナーゼ活性の阻害を、Cell Signaling Technologies カタログ番号 3871 からのホスホ特異性抗体を用いてウェスタンブロット法によりその基質 (PLCγ2) リン酸化を測定してアッセイした。化合物 I-2、I-4 および I-7 を用いたこの実験の結果を図 1、2 および 3 に示す。

20

【2099】

表 8 に、Ramos ウォッシュアウトアッセイにおける、選択された化合物のデータを示す。

30

【2100】

【表 8】

表 8. BTK ウォッシュアウトデータ

化合物番号	BTK阻害タイプ
I-2	不可逆的
I-4	不可逆的
I-7	不可逆的
I-28	不可逆的
I-35	不可逆的
I-38	可逆的
I-228	不可逆的
I-230	不可逆的
I-242	不可逆的
I-243	不可逆的
I-247	不可逆的
I-248	不可逆的

40

【2101】

(実施例 270)

BTK の質量分析

インタクト BTK を、タンパク質に対して 10 倍過剰の I-7 で 1 時間インキュベート

50

した。一定分量 ($2 \mu\text{l}$) の試料を $10 \mu\text{l}$ の 0.1% TFA で希釈し、次いで、脱着マトリックスとしてシナピン酸 (0.1% TFA : アセトニトリル $20:80$ 中に $10 \text{mg}/\text{ml}$) を用いて MALDI 標的に直接マイクロ C4 Zip Tipping した。図 15 を参照されたい。上のパネルは、インタクト BTK タンパク質の質量スペクトルトレース (m/z $81, 032 \text{Da}$) を示す。下のパネルは、BTK を I-7 ($\text{mw} = 345.4$) でインキュベートした場合の質量スペクトルトレースを示す。中心質量 (centroid mass) ($m/z = 81, 403 \text{Da}$) は約 371.1Da の正シフトを示し、これは I-7 による BTK の完全な修飾を表している。BTK を完全に修飾する他の化合物は、I-96、I-71、I-149、I-161、I-163、I-182、I-195、I-207、I-219、および I-244 を含む。

10

【2102】

(実施例 271)

ヒト初代 B 細胞増殖アッセイ

ヒトナイーブ B 細胞を、陰性選択によって CD19⁺、IgD⁺ 細胞を単離するように設計された MACS 精製キットを用いて、 100mL 全血から精製した。精製したナイーブ B 細胞を RPMI コンプリート中に再懸濁し、 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ $\alpha\text{-IgM}$ で 72 時間刺激させた。 ^3H -チミジン を最後の 16 時間、培地中に含ませ、細胞を収集し、 ^3H の取込みを測定した。B 細胞増殖の阻害は、 $\alpha\text{-IgM}$ 刺激後の BTK 基質リン酸化の阻害と相関がある。I-7 と同じ足場を有するが、BTK に対して生物化学的に不活性な分子 I^R-7 は、ナイーブ B 細胞増殖アッセイでは活性でないということは重要である。

20

【2103】

【表 9】

表 9

化合物番号	EC ₅₀ (nM)
I-7	1-10
I ^R -7	>1000
I-190	10-100
I-182	1-10
I-96	1-10

30

【2104】

(実施例 272)

B 細胞リンパ腫増殖アッセイ

表 10 に示すように、提供された化合物は、種々の B 細胞リンパ腫細胞系の増殖を阻害する。化合物番号は表 5 の化合物番号に対応する。「A」で表された活性を有する化合物は $\text{EC}_{50} < 0.1 \mu\text{M}$ を示し；「B」で表された活性を有する化合物は $\text{EC}_{50} 0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ を示し；「C」で表された活性を有する化合物は $1 \sim 10 \mu\text{M}$ の EC_{50} を示し；「D」で表された活性を有する化合物は $> 10 \mu\text{M}$ の EC_{50} を示す。

【2105】

【表 10 - 1】

表10.

化合物番号	EC50 (μM)		
	DOHH2	WSU-DLCL2	DHL4
I-2	B	-	-
I-3	B	-	-
I-4	B	B	B
I-7	C	C	C
I-27	C	D	-
I-28	C	C	-
I-35	C	C	-
I-38	C	C	-
I-39	C	C	-
I-40	B	C	-
I-77	B	-	-
I-78	B	-	-
I-79	C	-	-
I-80	B	-	-
I-81	B	-	-
I-86	D	-	-
I-87	C	-	-
I-88	C	-	-
I-89	C	-	-
I-90	B	-	-
I-91	C	C	-
I-96	B	C	-
I-103	-	C	-
I-105	B	C	-
I-116	D	D	-
I-121	C	-	-
I-122	C	-	-
I-124	C	-	-
I-126	A	-	-
I-128	C	-	-

10

20

30

【 2 1 0 6 】

【表 10 - 2】

化合物番号	EC50 (μM)		
	DOHH2	WSU-DLCL2	DHL4
I-129	C	-	-
I-132	C	-	C
I-133	B	-	A
I-134	B	-	A
I-135	D	-	D
I-138	C	-	C
I-141	C	-	-
I-142	C	-	-
I-143	C	C	C
I-147	C	-	-
I-149	C	-	-
I-150	C	C	C
I-151	C	-	C
I-152	C	-	-
I-153	C	C	C
I-154	C	C	C
I-155	C	C	C
I-156	B	C	C
I-157	C	C	C
I-158	C	C	C
I-159	C	-	-
I-160	C	C	C
I-161	C	-	C
I-162	C	C	C
I-163	C	C	C
I-164	C	C	C
I-165	C	C	C
I-166	C	C	C
I-167	C	-	-
I-168	C	-	-
I-169	C	-	-
I-170	C	-	-
I-171	C	-	-
I-172	C	-	-
I-173	C	-	-
I-174	C	-	-
I-178	C	D	D
I-182	C	C	C
I-184	C	-	-
I-186	C	-	C
I-188	C	-	-
I-189	D	D	C
I-190	D	-	-

【 2 1 0 7 】

10

20

30

40

【表 10-3】

化合物番号	EC50 (μM)		
	DOHH2	WSU-DLCL2	DHL4
I-192	C	D	-
I-194	C	C	C
I-195	C	D	D
I-204	C	C	-
I-207	B	C	-
I-208	C	C	-
I-209	D	C	-
I-210	C	C	-
I-217	D	D	-
I-227	C	C	-
I-228	D	D	-
I-230	C	C	-
I-242	C	C	-
I-243	C	C	-
I-244	B	C	C
I-245	C	D	-
I-247	B	C	-
I-248	C	C	-
I-298	-	C	-

10

20

【2108】

(実施例 273)

インビボでの胸腺非依存性 (T I - 2) B細胞活性化

C57/B6マウスに、100mg/kgで適切な化合物を0日目から5日目まで毎日投与した。1日目に25μg TNF- α でマウスを免疫化し、6日目に血清を採取し、ELISA法により、循環 α -TNF IgM (1:1600血清希釈率) およびIgG3 (1:200血清希釈率) 抗体の産生を分析した。結果を処置グループ当たり10匹のマウスの平均で表し、表11にT I - 2非依存性B細胞活性化の阻害率%として示す。

30

【2109】

【表 11】

表11.

化合物番号	阻害率%	
	IgM (1:1600)	IgG3 (1:100)
I-7	48	57
I-182	25	40
I-96	43	37.2

【2110】

(実施例 274)

コラーゲン抗体誘発関節炎モデル

0日目にベースライン足蹠測定を行い、動物を、グループ間に有意の差がないグループが得られるように複数の実験グループに分配した。次いで各動物に、2mgのArthritisモノクローナル抗体カクテルを静脈内に接種した。試験薬剤を用いた処理はこの時点で開始された。6日目に各動物に、200μlの殺菌PBS中の50μg LPSを腹腔内に注射した。足蹠測定および臨床スコアリングを、6、7、8、9、10、11、12、14、18および21日目に実施した。表12にその結果を示す。

40

【2111】

【表 1 2】

表12.

化合物番号	投与量	足趾の膨らみの 阻止率%
I-7	30 mg/kg	83

【2 1 1 2】

(実施例 2 7 5)

P G - P S 関節炎モデル

0 日目に、雌性ルイスラットに、 $15 \mu\text{g}/\text{g}$ ラット体重の量のペプチドグリカンーポリサッカリド (P G - P S) を腹腔内 (I P) にボーラス投与した。ベースライン対照ラットには P B S を I P ボーラス投与した。P G - P S 投与の直前に、媒体および処置グループに経口で強制投与した。媒体および化合物による処置を 2 2 日目まで毎日続行した。両方の後足の最大側部足首幅 (maximal lateral ankle width) の測定値を、試験を通してカリパスで収集した。2 3 日目に試験を終了し、足首の膨らみの最終的な変化を算出し、媒体対照と比較した。表 1 3 に 2 つの化合物についての結果を示す (n = 実験回数)。

10

【2 1 1 3】

【表 1 3】

表13.

20

化合物番号	n	足趾の膨らみの 阻止率%
I-7	1	77.5
I-96	2	82.8

【2 1 1 4】

(実施例 2 7 6)

T E C キナーゼ (化合物 I - 2) の質量分析

T E C キナーゼ (45 pmol ; Invitrogen) を、トリプシン消化前に、10 倍過剰の (I - 2) (450 pmol) で 3 時間インキュベートした。化合物をインキュベーションした後、ヨードアセトアミドをアルキル化剤として使用した。(I - 2) を加えない対照試料 (45 pmol) も調製した。トリプシン消化のために、 $5 \mu\text{l}$ の分量 (7.5 pmol) を $15 \mu\text{l}$ の 0.1% T F A で希釈し、次いで、マトリックスとして α シアノー 4 - ヒドロキシ桂皮酸 (0.1% T F A : アセトニトリル 50 : 50 中に $5 \text{ mg}/\text{ml}$) を用いて M A L D I 標的に直接マイクロ C 1 8 Zip Tipping した。

30

【2 1 1 5】

図 6 に示したように、I - 2 (359.17 Da の M I 質量) と反応した後、修飾が予期されたペプチド (G C L L N F L R) が 1294.72 の MH^+ で直ちに確認された。対照試料においても、ペプチドは、 992.56 の MH^+ で、ヨードアセトアミドで修飾されていることがはっきり確認された。興味深いことに、ヨードアセトアミド修飾ペプチドは、化合物 I - 2 と反応した消化物中には認められなかった。これは、反応が完了していることを示している。他の修飾ペプチドは認められなかった。

40

【2 1 1 6】

化合物 I - 2 の証拠は、スペクトルの低質量範囲において 360.17 の MH^+ で観察された。 360.17 ピークのフラグメンテーションスペクトルは、修飾ペプチドの 1294.72 での P S D スペクトルで明らかであった診断フラグメントを示した (図 6 を参照されたい)。

【2 1 1 7】

修飾ペプチドの存在をさらに実証するために、ヨードアセトアミド標識化 (992.5

50

6)とI-2標識化(1294.72)の両方をPSD(MS/MS)分析にかけた。Mascot MS/MS Ion Searchプログラムを用いて、NCBI nrヒト(Homo sapien)データベースのデータベースサーチを行った後、最もマッチしたもの(top match)は、どちらの場合も予期されたペプチドであった。分析機器(Instrumental)：

トリプシン消化のために、装置を2200のパルス型引き出し設定でリフレクトロンモードにセットした。Laser Biolabs Pep Mix標準品(1046.54、1296.69、1672.92、2093.09、2465.20)を用いて較正を行った。CID/PSD分析のために、カーソルを用いてペプチドを選択してイオンゲートのタイミングを設定し、約20%高いレーザー出力でフラグメンテーションを行い、CID用の衝突ガスとしてHeを使用した。フラグメントのための較正は、カーブドフィールドリフレクトロン(Curved field Reflectron)用のP14 Rフラグメンテーション較正法を用いて実施した。

10

【2118】

(実施例277)

TECキナーゼ(化合物I-4)の質量分析

TECキナーゼ(45 pmol; Invitrogen)を、トリプシン消化前に、10倍過剰の(I-4)(450 pmol)で3時間インキュベートした。化合物をインキュベーションした後、ヨードアセトアミドをアルキル化剤として使用した。(I-4)を加えない対照試料(45 pmol)も調製した。トリプシン消化のために、5 µlの分量(7.5 pmol)を15 µlの0.1% TFAで希釈し、次いで、マトリックスとしてαシアノ-4-ヒドロキシ桂皮酸(0.1% TFA:アセトニトリル50:50中に5 mg/ml)を用いてMALDI標的に直接マイクロC18 Zip Tippingした。

20

【2119】

図7に示したように、修飾が予期されたペプチド(GCLLNFLR)が1355.72のMH⁺で直ちに確認された。これは、420.21の付加体質量を有する化合物I-4を935.51のペプチド質量に加えたときに予想される質量である。対照試料において、ペプチドは、992.56のMH⁺で、ヨードアセトアミドで修飾されていることもはっきり確認された。興味深いことに、ヨードアセトアミド修飾ペプチドは、化合物I-4と反応した消化物中には認められなかった。これは、反応が完了していることを示している。他の修飾ペプチドは認められなかった。

30

【2120】

化合物I-4の証拠は、スペクトルの低質量範囲において421.35のMH⁺で観察された。421.35ピークのフラグメンテーションスペクトルは、修飾ペプチドの1355.72でのPSDスペクトルで明らかであった2つの顕著なピークを示した(図7を参照されたい)。

【2121】

化合物I-4での修飾ペプチドの存在をさらに実証するために、ペプチドを、1355.72のMH⁺でPSD(MS/MS)分析にかけた。フラグメントの強度が小さかったため、データベースの相関づけは不可能であった。しかし、I-4分子自体からの診断フラグメントは同定における信頼性(confidence)を提供した。376.38および421.83のMH⁺での診断フラグメントはI-4からのものである。

40

【2122】

分析機器：

トリプシン消化のために、装置を1800のパルス型引き出し設定でリフレクトロンモードにセットした。Laser Biolabs Pep Mix標準品(1046.54、1296.69、1672.92、2093.09、2465.20)を用いて較正を行った。CID/PSD分析のために、カーソルを用いてペプチドを選択してイオンゲートのタイミングを設定し、約20%高いレーザー出力でフラグメンテーションを行い、

50

C I D用の衝突ガスとしてH eを使用した。フラグメントのための較正は、カーブドフィールドリフレクトロン用のP 1 4 Rフラグメンテーション較正法を用いて実施した。

【2 1 2 3】

(実施例 2 7 8)

T E Cキナーゼ (化合物 I - 7) の質量分析

T E Cキナーゼ (4 5 p m o l ; I n v i t r o g e n) を、トリプシン消化前に、1 0 倍過剰の (I - 7) (4 5 0 p m o l) で3時間インキュベートした。化合物をインキュベーションした後、ヨードアセトアミドをアルキル化剤として使用した。(I - 7) を加えない対照試料 (4 5 p m o l) も調製した。トリプシン消化のために、5 μ l の分量 (7 . 5 p m o l) を1 5 μ l の0 . 1 % T F A で希釈し、次いで、マトリックスとして α シアノ - 4 - ヒドロキシ桂皮酸 (0 . 1 % T F A : アセトニトリル 5 0 : 5 0 中に 5 m g / m l) を用いて M A L D I 標的に直接マイクロ C 1 8 Z i p T i p p i n g した。

10

【2 1 2 4】

図 8 に示したように、修飾が予期されたペプチド (G C L L N F L R) が 1 2 8 0 . 7 3 の M H ⁺ で直ちに確認された。これは、3 4 5 . 1 6 の付加体質量を有する化合物 I - 7 を 9 3 5 . 5 1 のペプチド質量に加えたときに予想される質量である。対照試料においても、ペプチドは、9 9 2 . 5 6 の M H ⁺ で、ヨードアセトアミドで修飾されていることがはっきり確認された。興味深いことに、ヨードアセトアミド修飾ペプチドは、化合物 I - 7 と反応した消化物中には認められなかった。これは、反応が完了していることを示している。1 9 8 5 . 9 3 (T I D E L V E C E E T F G R) の M H ⁺ で他の修飾ペプチドの証拠は全く認められなかった。

20

【2 1 2 5】

化合物 I - 7 の証拠は、スペクトルの低質量範囲において 3 4 6 . 3 2 の M H ⁺ で観察された。3 4 6 . 3 2 ピークのフラグメンテーションスペクトルは、2 つの修飾ペプチドの P S D スペクトルで明らかであった多くの診断フラグメントを示した (図 8 を参照されたい)。

【2 1 2 6】

化合物 I - 7 を有する修飾ペプチドの存在をさらに実証するために、1 2 8 0 . 7 3 および 1 9 8 5 . 9 3 の M H ⁺ でのペプチドを P S D (M S / M S) 分析にかけた。ヒトデータベースを用いた相関分析によって、I - 7 で修飾された正確なペプチドが特定された。

30

【2 1 2 7】

分析機器：

リプシン消化のために、装置を 2 2 0 0 のパルス型引き出し設定でリフレクトロンモードにセットした。L a s e r B i o l a b s P e p M i x 標準品 (1 0 4 6 . 5 4 、1 2 9 6 . 6 9 、1 6 7 2 . 9 2 、2 0 9 3 . 0 9 、2 4 6 5 . 2 0) を用いて較正を行った。C I D / P S D 分析のために、カーソルを用いてペプチドを選択してイオンゲートのタイミングを設定し、約 2 0 % 高いレーザー出力でフラグメンテーションを行い、C I D 用の衝突ガスとして H e を使用した。フラグメントのための較正は、カーブドフィールドリフレクトロン用の P 1 4 R フラグメンテーション較正法を用いて実施した。

40

【2 1 2 8】

(実施例 2 7 9)

活性形態の I T K キナーゼに対する効力評価のための O m n i a アッセイプロトコル

この実施例では、修飾 I T K 最適試薬条件が：

[I T K] = 1 0 n M 、 [A T P] = 2 5 μ M 、 [Y 6 - S o x] = 1 0 μ M (A T P K _{M a p p} = 3 3 μ M)

であること以外は上記の実施例 2 5 1 と同様にして、活性形態の I T K 酵素に対する化合物の固有の効力を測定するための連続読取りキナーゼアッセイを説明する。

【2 1 2 9】

50

(実施例 280)

表 14 に、ITK 阻害アッセイにおける、選択された本発明の化合物の活性を示す。化合物番号は表 5 の化合物番号に対応する。「A」で表された活性を有する化合物は $IC_{50} \leq 10 \text{ nM}$ を示し；「B」で表された活性を有する化合物は $IC_{50} 10 \sim 100 \text{ nM}$ を示し；「C」で表された活性を有する化合物は $100 \sim 1000 \text{ nM}$ の IC_{50} を示し；「D」で表された活性を有する化合物は $1000 \sim 10,000 \text{ nM}$ の IC_{50} を示し；「E」で表された活性を有する化合物は $IC_{50} \geq 10,000 \text{ nM}$ を示す。

【2130】

【表 14-1】

表 14. ITK 阻害データ

化合物番号	ITK 阻害
I-1	C
I-2	B
I-4	B
I-7	A
I-27	B
I-28	B
I-33	A
I-35	B
I-38	B
I-39	C
I-40	A
I-45	B
I-54	B
I-55	B
I-56	C
I-69	B
I-70	A
I-72	A
I-73	A
I-75	A

【2131】

10

20

30

【表 1 4 - 2】

化合物番号	ITK阻害
I-76	A
I-77	B
I-78	A
I-79	B
I-80	A
I-88	B
I-89	B
I-90	A
I-91	B
I-94	B
I-95	B
I-96	B
I-97	B
I-103	B
I-105	B
I-107	C
I-108	B
I-110	B
I-114	D
I-116	A
I-118	B
I-121	A
I-122	A
I-124	A
I-125	B
I-126	B
I-128	A
I-129	A
I-131	A
I-133	C
I-134	B
I-135	B
I-138	B
I-139	A
I-140	B
I-142	A
I-143	B
I-146	B
I-147	A
I-149	D
I-150	A
I-151	B
I-152	A
I-153	A

10

20

30

40

【 2 1 3 2 】

【表 1 4 - 3】

化合物番号	ITK阻害
I-154	A
I-155	A
I-156	A
I-157	A
I-158	B
I-159	C
I-160	A
I-162	A
I-163	D
I-164	B
I-165	A
I-166	A
I-167	A
I-168	A
I-169	A
I-170	A
I-172	B
I-173	A
I-174	A
I-176	B
I-177	B
I-178	B
I-180	C
I-182	B
I-183	C
I-185	A
I-186	A
I-188	A
I-189	A
I-190	B
I-192	A
I-194	A
I-195	B
I-198	C
I-199	B
I-200	E
I-201	C
I-202	C
I-204	B
I-207	A
I-208	B
I-209	A
I-210	B
I-215	B

10

20

30

40

【 2 1 3 3 】

【表 1 4 - 4】

化合物番号	ITK阻害
I-217	B
I-218	A
I-219	B
I-220	C
I-227	A
I-228	B
I-230	A
I-233	A
I-237	A
I-242	A
I-243	B
I-244	C
I-245	A
I-247	B
I-248	A
I-249	C
I-313	B
I-315	B
I-316	B
I-318	B
I-321	C
I-322	A
I-324	A
I-329	A
I-333	B
I-336	C
I-337	B
I-342	B
I-353	B
I-354	C
I-355	B
I-356	B
I-357	B
I-359	A
I-362	B

10

20

30

【2 1 3 4】

(実施例 2 8 1)

活性形態の BMX キナーゼに対する効力評価のための Omnia アッセイプロトコル

この実施例では、修飾 BMX 最適試薬条件が：

[BMX] = 2.5 nM、[ATP] = 100 μM、[Y5-Sox] = 7.5 μM (ATP K_{Mapp} = 107 μM) 40

であること以外は上記の実施例 2 5 1 と同様にして、活性形態の BMX 酵素に対する化合物の固有の効力を測定するための連続読取りキナーゼアッセイを説明する。

【2 1 3 5】

(実施例 2 8 2)

表 1 5 に、BMX 阻害アッセイにおける、選択された本発明の化合物の活性を示す。化合物番号は表 5 の化合物番号に対応する。「A」で表された活性を有する化合物は $IC_{50} \leq 10$ nM を示し；「B」で表された活性を有する化合物は $IC_{50} 10 \sim 100$ nM を示し；「C」で表された活性を有する化合物は $100 \sim 1000$ nM の IC_{50} を示し；「D」で表された活性を有する化合物は $1000 \sim 10,000$ nM の IC_{50} を示し 50

；「E」で表された活性を有する化合物は $IC_{50} \geq 10,000 \text{ nM}$ を示す。

【2136】

【表15】

表15. BMX阻害データ

化合物番号	BMX阻害
I-4	A
I-7	A
I-27	A
I-28	A
I-33	A
I-35	A
I-38	A
I-39	A
I-40	A
I-45	A
I-126	A
I-128	A
I-129	A
I-131	A
I-133	A
I-134	A
I-135	A
I-244	A
I-245	A
I-247	A
I-248	A

10

20

【2137】

(実施例283)

Baculovirusおよび昆虫細胞を用いたEGFR-WTおよびEGFRC797S変異体のクローニング、発現および精製

(i) EGFR-WTおよび変異体キナーゼドメインのサブクローニング

EGFR-WTキナーゼドメイン (NM_005228、NP_005219.2) の696～1022番目のアミノ酸をpFastHTaベクター (Invitrogen、Carlsbad、CA) のNcoIおよびHindIII部位にサブクローン化した。EGFR変異体タンパク質を作るために、Stratagene QuikChangeキット (Stratagene、Cedar Creek、TX) を用いて、製造業者の取扱説明書に従って、位置797のシステインをセリンに変えた。

30

【2138】

(ii) 発現

Blue Sky Biotechの懸濁トランスフェクションプロトコル (Worcester、MA) によってSF9細胞中でP1 Baculovirusストック液を作製した。発現分析を、100mlの細胞懸濁液当たり0.1mlのウイルスのウイルス量を用いて、SF21昆虫細胞の125ml培地中 {10mg/Lゲンタマイシン (Invitrogen、Carlsbad、CA、カタログ番号15710-064) で補充されたSF900I SFM (Invitrogenカタログ番号10902-088) 中で成長させたもの} で実施した。発現を、Blue Sky Biotechの感染動態モニタリングシステム (Infection Kinetics Monitoring system) (Worcester、MA) を用いて最適化した。

40

【2139】

(iii) 精製

感染した昆虫細胞をペレット化した。細胞ペレットを、Blue Sky Biote

50

chの溶解緩衝液（Worcester、MA、 $1 \times WX$ ；ロイペプチン、ペプスタチン、PMSF、アプロチニンおよびEDTAのプロテアーゼ阻害剤カクテルを含む可溶化緩衝液）中に湿潤細胞ペースト1g当たり10mlの割合で再懸濁させた。細胞を超音波処理で溶解させ、溶解物を、GSAローターを用いて9,000RPMで30分間遠心分離にかけて清澄化した。500 μ lの吸着床（bed）体積のNiNTA樹脂（Qiagen、Valencia、CA）を上澄みに加え、バッチを一定の攪拌をしながら2時間保持した。内容物を2mlの空カラムに自重で移した。カラムを2mlの洗浄用緩衝液（Blue Sky Biotech、Worcester、MA、 $1 \times WX$ 、25mMイミダゾール）で洗浄した。濃度を：溶離1：75mMイミダゾール（2画分、1カラム容積）；溶離2：150mMイミダゾール（2画分、1カラム容積）；溶離3：300mMイミダゾール（2画分、1カラム容積）と変えながら、タンパク質を $1 \times WX$ +イミダゾールで溶出させた。すべての溶離画分を、SDS page法、続いて抗-penta-his抗体（Qiagen、Valencia、CA）を用いたクーマシー染色法およびウエスタンブロット法により分析した。AcTEVプロテアーゼキット（Invitrogen、Carlsbad、CA、カタログ番号12575-015）を用いて、製造業者の取扱説明書に従って、カルボキシ末端6-ヒスチジン「タグ」を、精製したタンパク質から取り出した。すべての試料（プレおよびポストTevカット）を、上記したようにSDS法、続いてクーマシー染色法およびウエスタンブロット法により分析した。

【2140】

（実施例284）

EGFRの質量分析

EGFR野生型およびEGFR（変異体C797S）を、10倍過剰の試験化合物で1時間～3時間インキュベートする。1 μ lの分量の試料（全体積5～8 μ l）を10 μ lの0.1%TFAで希釈し、次いで、脱着マトリックスとしてシナピン酸（0.1%TFA中に10mg/ml：アセトニトリル50：50）を用いてMALDI標的に直接マイクロC4 Zip Tippingした。インタクト質量測定によれば、野生型は約37557の見掛けの質量を有し、変異体は37500と若干低い質量を有していることがわかる。反応性は、410Daの質量を有する試験化合物での単一部位共有結合修飾と一致する質量で現れる新たなピーク有する野生型EGFRについてのみ観察される。

【2141】

（実施例285）

EGFR（WT）およびEGFR（T790M/L858R）活性酵素に対する効力評価のためのOmniaアッセイプロトコル

EGFRに対する効力評価のためのOmniaアッセイプロトコルを、EGFR-WT-およびEGFR T790M/L858R修飾最適試薬条件が：

[EGFR-WT] = 5 nM、[ATP] = 15 mM、[Y12-Sox] = 5 mM（ATP KMap約12 mM）；および [EGFR-T790M/L858R] = 3 nM、[ATP] = 50 mM、[Y12-Sox] = 5 mM（ATP KMap約45 mM）

であること以外は上記の実施例251と同様にして実施する。

【2142】

（実施例286）

表16および表17に、EGFR阻害アッセイにおける、選択された本発明の化合物の活性を示す。表16は野生型EGFRデータを示し；表17は、2つのEGFR変異体についてのデータを示す。化合物番号は表5の化合物番号に対応する。「A」で表された活性を有する化合物は $IC_{50} \leq 10$ nMを示し；「B」で表された活性を有する化合物は $IC_{50} 10 \sim 100$ nMを示し；「C」で表された活性を有する化合物は $100 \sim 1000$ nMの IC_{50} を示し；「D」で表された活性を有する化合物は $1000 \sim 10,000$ nMの IC_{50} を示し；「E」で表された活性を有する化合物は $IC_{50} \geq 10,000$ nMを示す。

表 1 6 . E G F R 野生型阻害データ

【 2 1 4 3 】

【表 1 6 - 1 】

化合物番号	EGFR
I-1	A
I-2	B
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-7	A
I-8	A
I-9	B
I-10	B
I-11	A
I-23	C
I-27	B
I-28	B
I-33	A
I-34	C

【 2 1 4 4 】

【表 1 6 - 2】

化合物番号	EGFR
I-35	B
I-38	B
I-39	D
I-45	C
I-56	B
I ^R -7	D
I-54	B
I-55	C
I-60	D
I-69	B
I-70	B
I-71	B
I-72	A
I-74	C
I-75	A
I-76	A
I-77	B
I-78	A
I-79	C
I-80	B
I-81	A
I-82	A
I-83	B
I-84	A
I-85	D
I-86	D
I-87	B
I-88	B
I-89	B
I-90	A
I-91	B
I-92	B
I-93	B
I-94	C
I-95	C
I-96	B
I-97	B
I-98	C
I-99	A
I-100	D
I-101	B
I-102	C
I-103	B
I-104	A

10

20

30

40

【 2 1 4 5 】

【表 1 6 - 3】

化合物番号	EGFR
I-105	B
I-106	D
I-107	C
I-108	C
I-109	A
I-110	B
I-111	C
I-112	B
I-113	C
I-114	D
I-115	D
I-116	A
I-117	D
I-118	B
I-119	C
I-120	A
I-121	B
I-122	B
I-123	B
I-124	B
I-125	C
I-126	B
I-127	C
I-128	B
I-129	B
I-130	B
I-131	A
I-132	B
I-133	C
I-134	B
I-135	B
I-136	C
I-137	E
I-138	B
I-139	B
I-140	B
I-141	B
I-142	B
I-143	B
I-144	A
I-145	A
I-146	D
I-147	A
I-148	D

10

20

30

40

【 2 1 4 6 】

【表 1 6 - 4】

化合物番号	EGFR
I-149	D
I-150	A
I-151	B
I-152	B
I-153	B
I-154	B
I-155	A
I-156	A
I-157	A
I-158	B
I-159	A
I-160	A
I-161	B
I-162	A
I-163	D
I-164	B
I-165	C
I-166	C
I-167	A
I-168	B
I-169	A
I-170	B
I-171	B
I-172	C
I-173	A
I-174	A
I-175	D
I-176	A
I-177	A
I-178	A
I-179	E
I-180	C
I-181	A
I-182	A
I-183	D
I-184	A
I-185	B
I-186	A
I-187	C
I-188	A
I-189	B
I-190	C
I-191	D
I-192	B

10

20

30

40

【 2 1 4 7 】

【表 1 6 - 5】

化合物番号	EGFR
I-193	D
I-194	B
I-195	B
I-196	D
I-197	C
I-198	A
I-199	B
I-200	A
I-201	B
I-202	C
I-203	C
I-204	B
I-205	B
I-206	D
I-207	C
I-208	B
I-209	B
I-210	B
I-211	D
I-212	D
I-213	C
I-214	C
I-215	B
I-216	D
I-217	B
I-218	A
I-219	B
I-220	C
I-221	B
I-222	C
I-223	D
I-224	C
I-225	D
I-226	D
I-227	C
I-228	B
I-229	D
I-230	B
I-231	E
I-232	D
I-233	A
I-234	E
I-235	E
I-236	D

10

20

30

40

【 2 1 4 8 】

【表 1 6 - 6】

化合物番号	EGFR
I-237	B
I-238	E
I-241	D
I-242	B
I-243	B
I-244	C
I-245	A
I-246	D
I-247	B
I-248	A
I-249	C
I-277	B
I-312	B
I-313	B
I-315	B
I-316	B
I-318	B
I-321	C
I-322	B
I-323	E
I-324	B
I-325	D
I-326	C
I-327	B
I-328	A
I-329	B
I-330	E
I-331	D
I-332	B
I-333	B
I-334	A
I-335	A
I-336	C
I-337	B
I-338	B
I-339	A
I-341	C
I-342	C
I-343	C
I-344	C
I-345	C
I-346	C
I-347	B
I-348	B

10

20

30

40

【 2 1 4 9】

【表 16-7】

化合物番号	EGFR
I-349	B
I-350	A
I-351	C
I-352	A
I-353	B
I-354	C
I-355	B
I-356	C
I-357	C
I-358	C
I-359	B
I-360	A
I-362	B
I-363	A
I-369	C
I-370	A
I-371	B
I-372	B
I-373	B
I-374	A
I-375	D
I-376	B
I-377	B
I-378	B
I-379	C
I-381	A
I-382	C

10

20

【2150】

【表 17】

30

表 17. EGFR変異体(T790M/L858RおよびT790M)阻害データ

化合物番号	EGFR (T790M/L858R)	EGFR (T790M)
I-1	A	-
I-2	A	A
I-3	A	A
I-4	A	A
I-5	A	-
I-7	A	-
I-8	A	-
I-9	B	-
I-10	B	-
I-11	A	-
I-23	B	-
I-35	A	-
I-38	A	-
I-39	C	-
I-56	A	B
I ^R -7	D	-
I-96	A	A

40

【2151】

50

(実施例 287)

E G F R 活性についての細胞アッセイ

F r y ら、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A、95 巻、12022～12027 頁、1998 年に記載されているものとほぼ同様の方法を用いて、化合物を A 4 3 1 ヒト表皮癌細胞でアッセイした。具体的には、A 4 3 1 ヒト表皮癌細胞を、6 ウェルプレート中で 90 %コンフルエンスまで成長させ、次いで無血清培地中で 18 時間インキュベートした。2 通りの細胞セットを、1 μ M の指定化合物で 2、5、10、30 または 60 分間処理した。細胞を加温した無血清培地でその化合物がなくなるまで洗浄し、2 時間インキュベートし、再度洗浄し、さらに 2 時間インキュベートし、再度洗浄し、さらに 2 時間インキュベートし再度洗浄し、さらに 2 時間インキュベートし、次いで 100 n g / m l E G F で 5 分間刺激した。抽出物を、F r y らが記載しているようにして作製した。

10

【2152】

F r y らが記載しているものとほぼ同様の方法を用いて、化合物を A 4 3 1 ヒト表皮癌細胞でアッセイした。具体的には、A 4 3 1 ヒト表皮癌細胞を、6 ウェルプレート中で 90 %コンフルエンスまで成長させ、次いで無血清培地中で 18 時間インキュベートした。次いで細胞を、10、1、0.1、0.01 または 0.001 μ M の試験化合物で 1 時間処理した。次いで細胞を 100 n g / m l E G F で 5 分間刺激し、F r y らが記載しているようにして抽出物を作製した。溶解物からの 20 μ g の全タンパク質をゲルにロードし、E G F R リン酸化または p 4 2 / p 4 4 E r k リン酸化についてのブロットをプロ

20

【2153】

(実施例 288)

E G F R 活性についてのウォッシュアウト実験

A 4 3 1 ヒト表皮癌細胞を、6 ウェルプレート中で 90 %コンフルエンスまで成長させ、次いで無血清培地中で 18 時間インキュベートした。2 通りの細胞セットを 1 μ M の指定化合物で 1 時間処理した。次いで一方の細胞セットを 100 n g / m l E G F で 5 分間刺激し、抽出物を上記したようにして作製した。他方の細胞セットを、加温した化合物非含有培地で化合物 I - 7 がなくなるまで、洗浄し、2 時間インキュベートし再度洗浄し、さらに 2 時間インキュベートし再度洗浄し、さらに 2 時間インキュベートし再度洗浄し、さらに 2 時間インキュベートし、次いで E G F で刺激した。化合物 I - 7 を用いたこの実験の結果を図 10 に示す。

30

【2154】

(実施例 289)

E G F R 欠失変異体 H C C 8 2 7 を含む H C C 8 2 7 細胞におけるウォッシュアウト実験

細胞 (A T C C、M a n a s s a s、V A) を、6 ウェル組織培養プレート中の 10 % F B S、10 μ M H E P E S、2 mM の l - グルタミン、1 mM ビルビン酸 N a および p e n / s t r e p (I n v i t r o g e n、C a r l s b a d、C A) で補充された成長培地 (R P M I 1 6 4 0) に、ウェル当たり 2.5×10^5 細胞数の密度で蒔いた。24 時間後、細胞を P B S で 2 回洗浄し、基礎培地 (G r o w t h M e d i a w i t h o u t F B S) 中で終夜血清飢餓させた。

40

【2155】

翌朝、培地を取り出し、0.1 % D M S O 中に 1 μ M の化合物を含む 2 m l の新鮮な基礎培地を 2 通りのウェルに加えた。1 時間で、1 つの細胞のウェルを 100 n g / m l の E G F で 5 分間処理し、P B S で濯ぎ、かき取りながら 75 μ l の細胞抽出緩衝液 (I n v i t r o g e n、C a r l s b a d、C A) + P h o s S T O P ホスファターゼ阻害剤および完全プロテアーゼ阻害剤 (R o c h e、I n d i a n a p o l i s、I N) 中に入れて溶解させた (0 時間の時点)。第 2 のウェルセットから化合物を取り出し、それらを基礎培地で 2 回洗浄した。細胞を基礎培地で 2 時間毎に 8 時間にわたり洗浄した (その最

50

後の時点でそれらをEGFで処理し、溶解させ、これを0時間とした)。

【2156】

溶解物タンパク質濃度をBCAアッセイ(Pierce、Rockford、IL)により測定し、10 μ gの各溶解物を4~12%勾配のSDS-PAGE(Invitrogen)で分離し、Immobilon-FL膜(Millipore)に移し、ウサギ抗-ホスホ-EGFR(Tyr1068)(Zymed-now, Invitrogen)およびマウス抗-EGFR(Cell Signaling Technologies、Danvers、MA)抗体でプローブした。ホスホータンパク質シグナルをOdyssey赤外イメージング装置(Li-Cor Biosciences、Lincoln、Nebraska)で定量化した。この実験の結果を図9に示す。ここで、同じ「ウォッシュアウト」実験での化合物I-4および化合物I-7の結果と比較して化合物I-2を示す。

10

【2157】

(実施例290)

ERBB4の質量分析

Erbb4キナーゼドメイン(Upsstate)を、タンパク質に対して10倍過剰の化合物I-4およびI-11で、化合物で60分間インキュベートした。1 μ l分量の試料(4.24 μ lの全体積)を10 μ lの0.1%TFAで希釈し、次いで、脱着マトリックスとしてシナピン酸(0.1%TFA:アセトニトリル50:50中に10mg/ml)を用いてMALDI標的に直接マイクロC4 Zip Tippingした。インタクトタンパク質の質量測定については、装置(Shimadzu Axima TOF²)を校正するのに使用されるミオグロビン標準品について16,952のパルス型引き出し設定を用いて、装置を線形モードにセットした。

20

【2158】

インタクトErbb4タンパク質は35850のMH⁺に現れ、対応するシナピン酸(マトリックス)付加体は約200Da高いところで現れる。試験化合物(I-4およびI-11)(410DaのMw)の化学量論的(stoichiometric)取込みにより、約410Da高い(36260のMH⁺)新たなピークがもたらされた。これは、化合物I-4およびI-11でのErbb4の共有結合修飾と一致する。

【2159】

30

(実施例291)

ErbbB1、ErbbB2および/またはErbbB4キナーゼ阻害

本発明の化合物を、Invitrogen Corp(Invitrogen Corporation、1600 Faraday Avenue、Carlsbad、California、CA; http://www.invitrogen.com/downloads/Z-LYTE_Brochure_1205.pdf)に記載されているのとはほぼ同じ方法で、Z'-LYTE(商標)生化学的アッセイ手順または同様の生化学的アッセイを用いて、ErbbB1、ErbbB2および/またはErbbB4の1つまたは複数の阻害剤としてアッセイした。Z'-LYTE(商標)生化学的アッセイは蛍光ベースの結合酵素フォーマットを使用し、タンパク分解的切断に対するリン酸化および非リン酸化ペプチドの感受性差をもとにしている。このアッセイを用いて、化合物I-56は、ERBB1を2,233nMのIC₅₀で阻害することが分かった。このアッセイを用いて、化合物I-56は、ERBB4(HER4)を2,165nMのIC₅₀で阻害することが分かった。

40

【2160】

(実施例292)

Janus-3キナーゼ(JAK3)の質量分析

JAK3キナーゼ(33pmol; Invitrogen)を、トリプシン消化前に、10倍過剰の(I-7)(327pmol)で3時間インキュベートした。化合物をインキュベーションした後、ヨードアセトアミドをアルキル化剤として使用した。トリプシン

50

消化のために、 $5\ \mu\text{l}$ の分量 ($5.5\ \text{pmol}$) を $15\ \mu\text{l}$ の 0.1% TFA で希釈し、次いで、マトリックスとして α シアノ-4-ヒドロキシ桂皮酸 (0.1% TFA : アセトニトリル $50:50$ 中に $5\ \text{mg/ml}$) を用いて MALDI 標的に直接マイクロ C18 Zip Tip ping した。

【2161】

図11に示したように、修飾が予期されたペプチド (LVMEYLPSGCLR) が 1725.88 の MH^+ で最大のピークとして直ちに確認された。これは、 345.16 の付加体質量を有する化合物 I-7 を 1380.70 のペプチド質量に加えたときに予想される質量である。興味深いことに、ヨードアセトアミド修飾ペプチドは、化合物 I-7 と反応した消化物において、 1437.73 の MH^+ で認められなかった。これは、反応が完全には完了していないことを示している。他のいくつかの修飾ペプチドについても認められたが、そのシグナルは小さいものであった。

10

【2162】

化合物 I-7 の証拠は、スペクトルの低質量範囲において 346.12 の MH^+ で観察された。 346.12 ピークのフラグメンテーションスペクトルは、修飾ペプチドの PSD スペクトルで明らかであった診断フラグメントを示さなかった (図11を参照されたい)。

【2163】

化合物 I-7 を有する修飾ペプチドの存在をさらに実証するために、 1725.88 および 1118.55 の MH^+ でのペプチドを PSD (MS/MS) 分析にかけた。ヒトデータベースを用いた相関分析によって、I-7 で修飾された正確なペプチドが特定された。同じ手順を用いて化合物 I-11 も試験した。それによって測定可能な修飾が示された。

20

【2164】

分析機器：

トリプシン消化のために、装置を 2200 のパルス型引き出し設定でリフレクトロンモードにセットした。Laser Biolabs Pep Mix 標準品 (1046.54 、 1296.69 、 1672.92 、 2093.09 、 2465.20) を用いて較正を行った。CID/PSD 分析のために、カーソルを用いてペプチドを選択してイオンゲートのタイミングを設定し、約 20% 高いレーザー出力でフラグメンテーションを行い、CID 用の衝突ガスとして He を使用した。フラグメントのための較正は、カーブドフィールドリフレクトロン用の P14R フラグメンテーション較正法を用いて実施した。

30

【2165】

(実施例 293)

活性形態の JAK3 に対する効力評価のための Omnia アッセイプロトコル：

JAK3 に対する効力評価のための Omnia アッセイプロトコルを、修飾された JAK3 最適試薬条件が：

$[\text{JAK3}] = 5\ \text{nM}$ 、 $[\text{ATP}] = 5\ \mu\text{M}$ 、 $[\text{Y12-Sox}] = 5\ \mu\text{M}$ (ATP K Map 約 $5\ \mu\text{M}$)

であること以外は上記の実施例 251 で説明したのと同様の仕方で実施した。

40

【2166】

(実施例 294)

表18は、JAK3 阻害アッセイにおける、選択された本発明の化合物の活性を示す。化合物番号は表5の化合物番号に対応する。「A」で表された活性を有する化合物は $\text{IC}_{50} \leq 10\ \text{nM}$ を示し；「B」で表された活性を有する化合物は $\text{IC}_{50} 10 \sim 100\ \text{nM}$ を示し；「C」で表された活性を有する化合物は $100 \sim 1000\ \text{nM}$ の IC_{50} を示し；「D」で表された活性を有する化合物は $1000 \sim 10,000\ \text{nM}$ の IC_{50} を示し；「E」で表された活性を有する化合物は $\text{IC}_{50} \geq 10,000\ \text{nM}$ を示す。

【2167】

【表 18】

表18. JAK3阻害データ

化合物番号	JAK3阻害
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-7	A
I-8	A
I-9	A
I-10	B
I-11	A
I-23	A
I-27	B
I-28	A
I-33	A
I-34	B
I-35	A
I-38	B
I-39	A
I-40	A
I-45	A
I-56	B
I ^R -7	D
I-96	A
I-182	A
I-238	D
I-241	C
I-242	A
I-243	A
I-244	A
I-245	A
I-246	C
I-247	A
I-248	A
I-323	E
I-360	A

10

20

30

【2168】

(実施例295)

CTL2細胞におけるJAK3細胞アッセイプロトコル

化合物I-2、I-4およびI-7を以下のプロトコルで試験した。

CTL2：マウスリンパ腫細胞系ATCC：TIB-214。5×10⁶細胞／試料を、RPMI-1640培地中で2時間IL-2飢餓状態にした。次いで指定試料を化合物で90分間処理した。次にDMSO対照以外の試料を100nM IL-2で10分間刺激した。試料を溶解させ、ウェスタン分析にかけた。結果を図12、図13および図14に示す。

40

【2169】

(実施例296)

ストレプトアビジンビーズを用いた、Ramos細胞におけるI-7およびI-215でのBTK占有率

Ramos細胞を、無血清培地中、0.1、0.05、0.01または0.001μM I-7で37℃で1時間インキュベートした。遠心分離により細胞をペレット化し、氷

50

上で細胞抽出緩衝液 (Invitrogen) 中に10分間溶解させ、遠心分離にかけ (14,000 rpmで10分間)、上澄みを収集した。細胞溶解物を1 μ M I-215で、室温で1時間インキュベートし、次いでストレプトアビジン結合アガロースビーズ (ThermoFisher) で4℃で終夜インキュベートした。ビーズを溶解緩衝液で3回洗浄し、結合したタンパク質を、4×LD S試料緩衝液中、95℃で5分間煮沸してビーズから取り除いた。プローブI-215と会合したBTKの量をBTKウエスタンブロット法で評価した。すべての値を、100%に設定したDMSO処理試料に対して正規化した。図16はウエスタンブロットを示し；図17は図16を定量化したものを示す。これは、細胞が低濃度 (10 nM、1 nM) のI-7に曝露された場合、占有されていないBTKタンパク質はプローブI-215に利用できるが、より高濃度のI-7ではBTKタンパク質が完全に占有されており、I-215と相互作用することはできない。

10

【2170】

(実施例297)

I-7およびプローブ化合物I-215でのウォッシュアウト実験

Ramos細胞を、無血清培地中、37℃で1時間0.1 μ M I-7または可逆性BTK阻害剤対照化合物でインキュベートした。次いで細胞を化合物非含有培地中で洗浄し、化合物を除去した後、0、4、6または8時間溶解させた。細胞溶解物を1 μ M I-215で室温で1時間インキュベートし、次いでストレプトアビジン結合アガロースビーズで4℃で終夜インキュベートした。煮沸してビーズからタンパク質を取り除き、BTK会合体をウエスタンブロット法で評価した。図18はウエスタンブロットを示し；図19は図18を定量化したものを示し、これは、すべてのBTKタンパク質が、8時間にわたってI-7で占有されたまま保持されていることを示している。これは、Ramos細胞における検出可能なBTKタンパク質の再合成のための時間枠が8時間を超えることを示唆している。これに対して、可逆的阻害剤対照では、0時間で、BTKタンパク質の45%が結合しておらずプローブに利用することができ、4時間で、BTKタンパク質の100%が結合しておらずプローブと結合するのに利用することができる。すべての試料を、0時間で収集したDMSO処理細胞に対して正規化した。

20

【2171】

(実施例298)

ELISA法によるインビトロの試料によるBTK占有率の測定

細胞または組織溶解物中の遊離BTKの量を測定するために、遊離の非占有BTKだけと結合するビオチン化プローブ化合物を使用するELISAプロトコルを用いた。複合化ビオチンを、ストレプトアビジンコーティングしたELISAプレート上で捕獲し、マウス抗-BTK抗体 (Becton Dickinson、Franklin Lakes、NJ、USA) および二次ヤギ抗-マウスHRP抗体 (Zymed、South San Francisco、CA、USA) で検出した。

30

【2172】

すべての試料を、等濃度のBiorad溶解緩衝液 (Hercules、CA、USA)、0.05% Tween-20を含むPBS中の0.5% ウシ血清アルブミンで調製して、1 μ MのI-215の最終濃度を得た。振とうさせてプローブ化合物I-215を遊離BTKと結合させながら、試料を混合プレート中、室温で1時間インキュベートした。I-215でインキュベーションした後、洗浄したストレプトアビジンコーティングELISAプレート (Pierce、Rockford、IL、USA) に試料を加え、振とうさせながら室温で1時間インキュベートした。次いで、自動プレート洗浄機で、プレートを0.05% Tween-20を含むPBSで洗浄した。抗-BTK抗体をPBS (0.05% Tween-20) 中の0.5% BSAで1:1000希釈して調製し、ELISAプレートに加えた。プレートを振とうさせながら室温で1時間インキュベートした。上記したようにしてプレートを洗浄し、二次HRP抗体を、PBS (0.05% Tween-20) 中の0.5% BSAで1:5000希釈して調製した。上記したようにしてプレートをインキュベートし、洗浄した。TMBをプレートに加え、OD₆₅₀を1 OD単

40

50

位に達するまでモニターした。次いで H_2SO_4 を加えて反応を停止させた。Gen5ソフトウェアを用いてプレート进行分析し、4パラメーターロジスティック曲線を用いて試料を定量化した。標準曲線のために組み換え型BTK (Invitrogen、Carlsbad、CA、USA)を使用した。

【2173】

表19にRamos細胞での結果を、BTKの>50%または>90%が占有される濃度として示す。「A」で表された濃度は1nM超を示し；「B」で表された濃度は10nM超を示し；「C」で表された濃度は50nM超を示す。

【2174】

【表19】

10

表19.

化合物番号	>50% 占有率	>90% 占有率
I-7	A	B
I-182	A	C
I-96	A	B

【2175】

(実施例299)

インビトロでのヒト初代B細胞共有結合プローブ占有率

ヒト初代B細胞を実施例256と同様にして単離し、次いでRPMI培地(10%血清)中に再懸濁した。分析する化合物を1:1000希釈で培地に加えた。細胞を、組織培養インキュベーター中、37℃で1時間、化合物でインキュベートした。インキュベーションした後、細胞をペレット化し、1×PBSで洗浄し、氷上で時々攪拌しながら45分間溶解させた。試料を冷却した微小遠心管中で、14,000rpmで30分間遠心分離にかけ、上澄みを単離した。上澄みを、I-215を用いて実施例283と同様にして分析した。I-96およびI-182は、10nMを超える濃度で、BTKの少なくとも50%を占有した。

20

【2176】

(実施例300)

インビトロでのイヌ初代B細胞共有結合プローブ占有率

イヌ全血(30mL)を1×PBSで合計50mLとなるように希釈し、Histopaque-1077(Sigma Aldrich)の頂部に層状に置いた。全血Histopaqueを、プレーキを備えていないBeckman遠心分離機中、400×gで30分間遠心分離にかけた。末梢血単核細胞(PBMC)を収集し、400×gで15分間ペレット化した。赤血球(RBC)を2.5mL RBC溶解緩衝液(Boston Bioproducts)で溶解させ、残りのPBMCを1×PBSを用いて250×gで3回洗浄した。PBMCを1:1000希釈の化合物で37℃、1時間処理し、PBSで洗浄し、氷上で45分間溶解させた。溶解物を14,000×gで30分間遠心分離機にかけ、上澄みを収集した。上澄みを、I-215を用いて実施例283と同様にして分析した。I-96は、10nMを超える濃度で、BTKの少なくとも50%を占有した。

30

40

【2177】

(実施例301)

ELISA法によるインビボの試料によるBTK占有率の測定

ラットに30mg/kgの化合物を経口投与し、化合物処理後2時間かまたは24時間で脾臓を収集した。ラットの脾臓を、2つのすりガラスでコーティングした顕微鏡スライドガラス間でバラバラにして単一の細胞懸濁液を回収した。赤血球を、RBC溶解緩衝液(Boston Bioproducts)で室温で2分間インキュベートして溶解させ、次いで細胞をRPMI完全培地中に再懸濁させ、遠心分離によりペレット化させた、ラットB細胞をB220+抗体-電磁ビーズ複合体を用いて正の選択により単離し、MAC

50

Sカラムで精製し、1000万個の細胞／100 μ lの濃度でBio-Rad溶解緩衝液中に溶解させた。実施例278で詳細に説明したようにしてELISAプロトコルで、ビオチン化プローブ化合物I-215を用いて溶解物を分析した。表20にその結果を示す。

【2178】

【表20】

表20.

処理	% BTK占有率 2 h	% BTK占有率 24 h
媒体	0	0
I-96	87	60
I-4	87	68
I-7	98	78
I-190	18	13
I-182	99	79

10

【2179】

(実施例302)

プロテオミクス分析

細胞溶解物中でI-215と共有結合しているタンパク質を、質量分析を用いて特定する。細胞溶解物を1 μ M I-215で、室温で1時間インキュベートし、続いてストレプトアビジン結合アガロースビーズを加えた。質量分析を用いてBTK以外のタンパク質を特定する。これらは潜在的な「オフターゲット (off-target)」相互作用である。

20

【2180】

本発明のいくつかの実施形態を本明細書で説明してきたが、基本実施例を変更して、本発明の化合物および方法を用いた他の実施形態を提供できることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として示してきた特定の実施形態よりむしろ、添付の特許請求の範囲によって規定されることを理解されよう。

【2181】

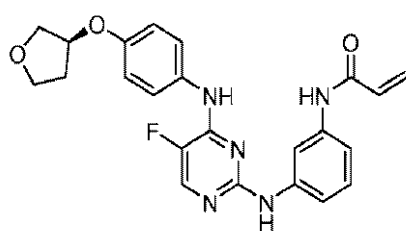
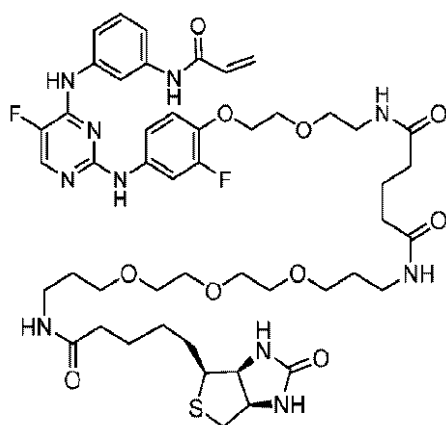
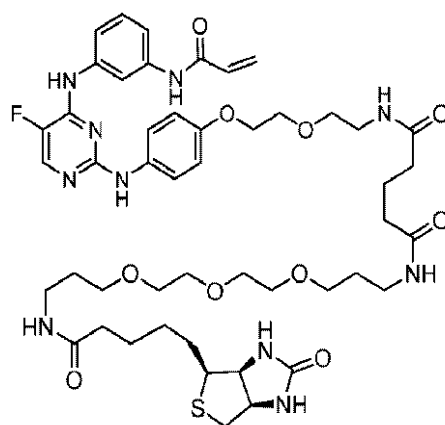
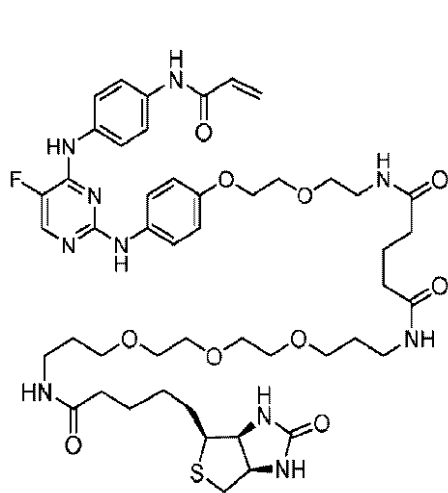
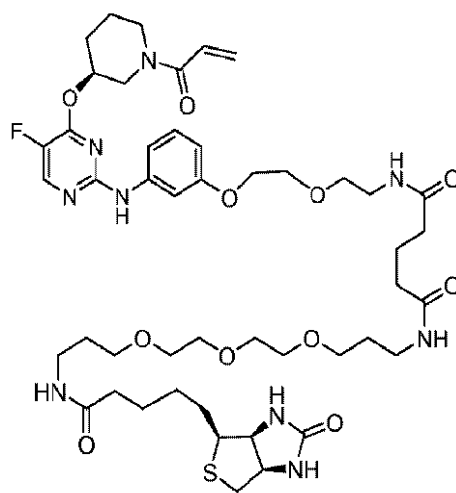
本発明はまた、以下を提供する：

(項目1)

【2182】

30

【化 6 9 4】

**I-338****I-362****I-363****I-364****I-365**

【 2 1 8 3 】

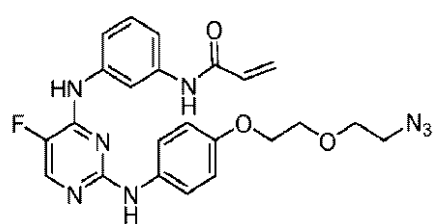
10



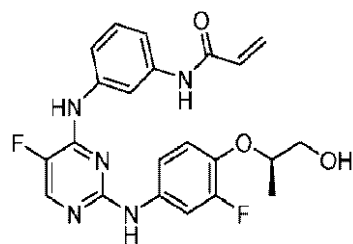
40

【 2 1 8 4 】

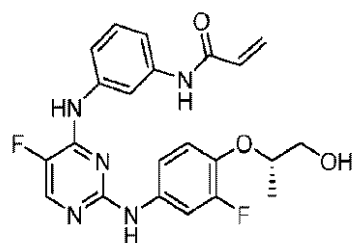
【化 6 9 6】



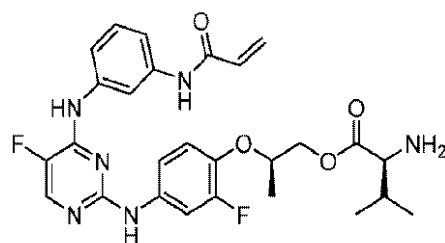
I-371



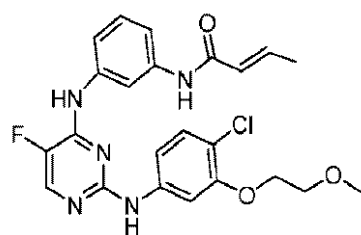
I-372



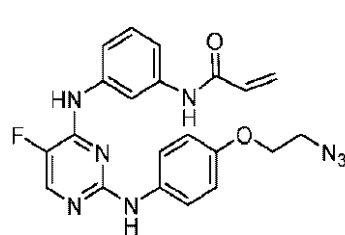
I-373



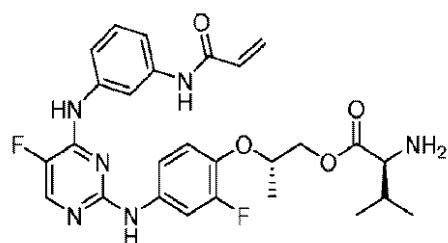
I-374



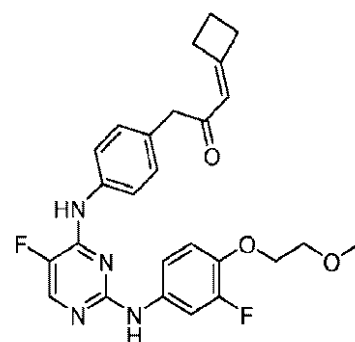
I-375



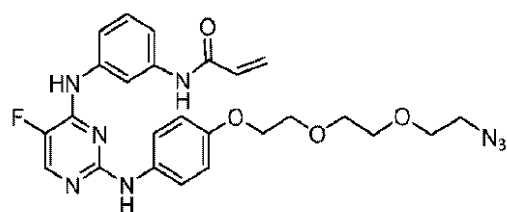
I-376



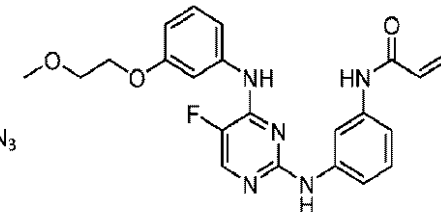
I-377



I-378



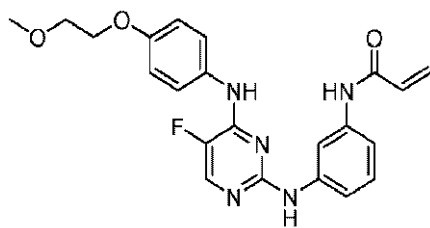
I-379



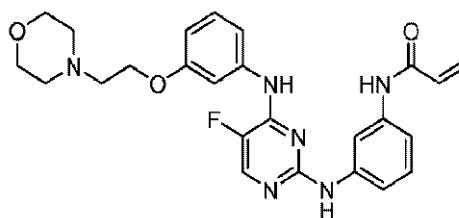
I-380

【 2 1 8 5】

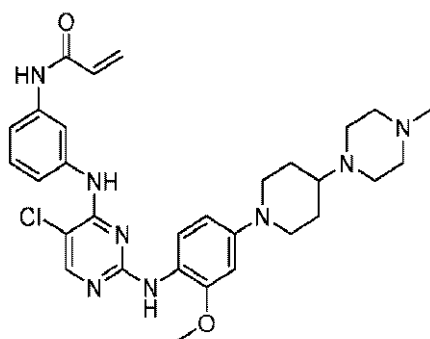
【化 6 9 7】



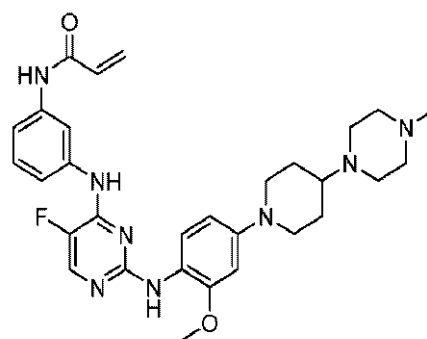
I-381



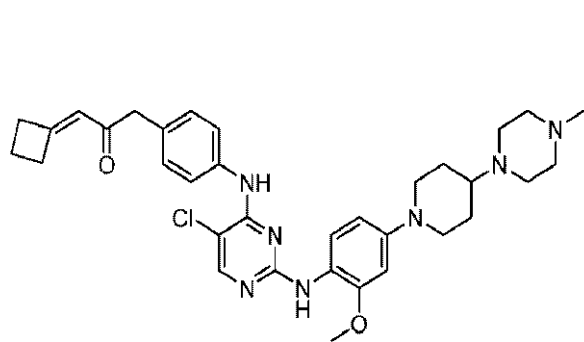
I-382



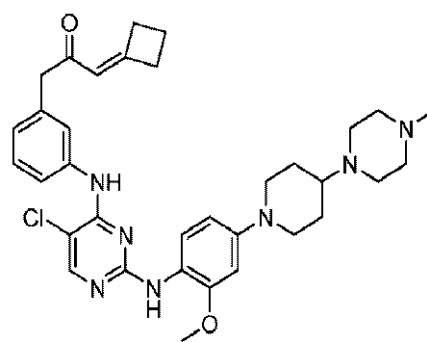
I-383



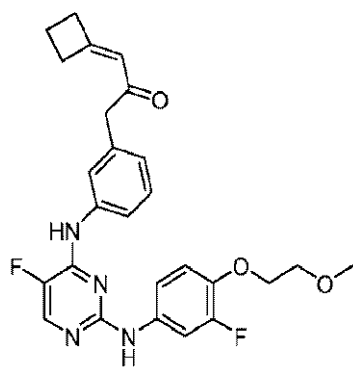
I-384



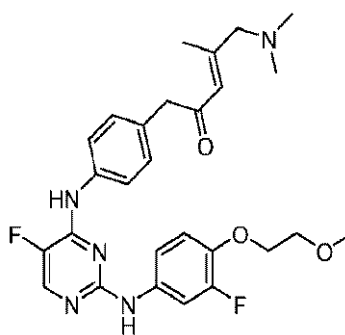
I-385



I-386



I-387



I-388

【 2 1 8 6】

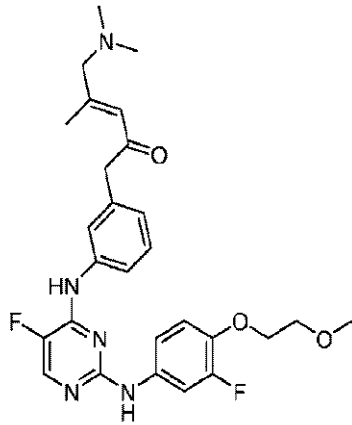
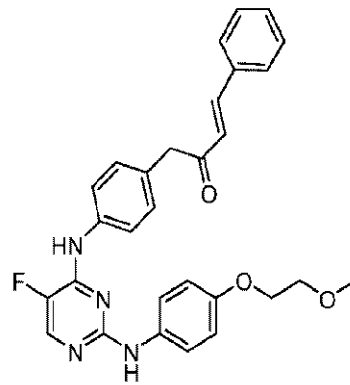
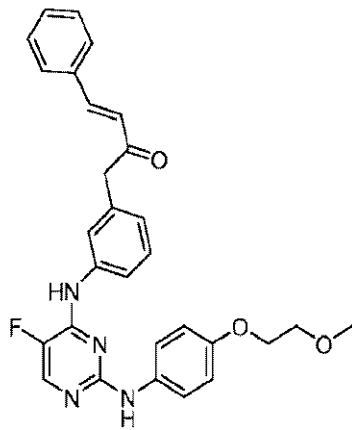
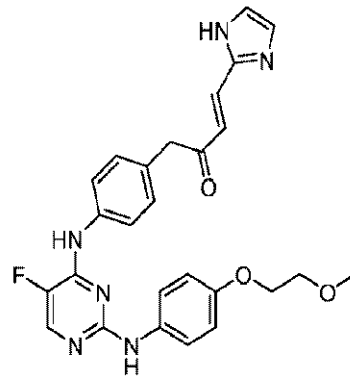
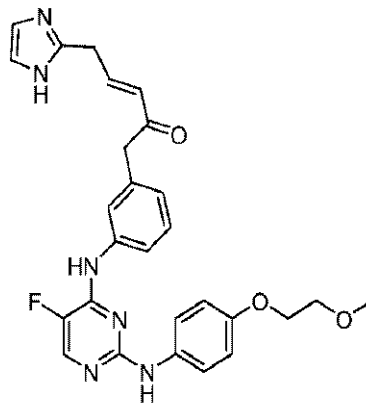
10

20

30

40

【化 6 9 8】

**I-389****I-390****I-391****I-392****および I-393,**

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 2)

項目 1 に記載の化合物および薬学的に許容される補助剤、担体または媒体を含む組成物

。

(項目 3)

追加の治療薬と組み合わせた、項目 2 に記載の組成物。

(項目 4)

前記追加の治療薬が化学療法薬である、項目 3 に記載の組成物。

(項目 5)

患者または生物学的試料において BTK またはその変異体の活性を阻害するための方法

10

20

30

40

50

であって、項目1に記載の化合物を、前記患者に投与するかまたは前記生物学的試料と接触させるステップを含む方法。

(項目6)

前記BTKまたはその変異体の活性を不可逆的に阻害する、項目5に記載の方法。

(項目7)

BTKのCys481を共有結合的に修飾することによって、前記BTKまたはその変異体の活性を不可逆的に阻害する、項目6に記載の方法。

(項目8)

BTK媒介障害の治療を必要とする患者においてBTK媒介障害を治療するための方法であって、項目1に記載の化合物を前記患者に投与するステップを含む方法。

10

(項目9)

前記障害が、自己免疫性疾患、異種免疫性疾患、炎症性疾患、癌、骨および関節の疾患、または血栓塞栓性障害である、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記障害が、関節リウマチ、多発性硬化症、糖尿病、B細胞慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病、ヘアリー細胞白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、膵癌、骨癌、骨転移、骨粗しょう症、糖尿病、過敏性腸症候群、クローン病、全身性紅斑性狼瘡、または腎移植に関係する障害から選択される、項目9に記載の方法。

(項目11)

20

患者または生物学的試料において1つまたは複数のTECキナーゼまたはその変異体の活性を阻害するための方法であって、項目1に記載の化合物を、前記患者に投与するかまたは前記生物学的試料と接触させるステップを含む方法。

(項目12)

前記TECキナーゼまたはその変異体の活性を不可逆的に阻害する、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記TECキナーゼが、TEC、ITKまたはBMXの1つまたは複数から選択される、項目12に記載の方法。

(項目14)

30

TECのCys449、ITKのCys442またはBMXのCys496を共有結合的に修飾することによって、前記TEC、ITKまたはBMX活性の1つまたは複数に不可逆的に阻害する、項目13に記載の方法。

(項目15)

TECキナーゼ媒介障害の治療を必要とする患者においてTECキナーゼ媒介障害を治療するための方法であって、前記患者に項目1に記載の化合物を投与するステップを含む方法。

(項目16)

前記障害が、自己免疫性障害、炎症性障害、増殖性障害、過剰増殖性疾患、免疫学的媒介疾患、気道の疾患、骨および関節の疾患、皮膚障害、胃腸障害、全身性疾患または同種移植の拒絶反応である、項目15に記載の方法。

40

(項目17)

患者または生物学的試料において、ErbB1、ErbB2、ErbB3もしくはErbB4またはその変異体の1つまたは複数の活性を阻害するための方法であって、項目1に記載の化合物を、前記患者に投与するかまたは前記生物学的試料と接触させるステップを含む方法。

(項目18)

前記ErbB1、ErbB2もしくはErbB4またはその変異体の1つまたは複数の活性を不可逆的に阻害する、項目17に記載の方法。

(項目19)

50

E r b B 1 の C y s 7 9 7、E r b B 2 の C y s 8 0 5 または E r b B 4 の C y s 8 0 3 を共有結合的に修飾することによって、前記 E r b B 1、E r b B 2 もしくは E r b B 4 またはその変異体の 1 つまたは複数の活性を不可逆的に阻害する、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

E r b B 1、E r b B 2、E r b B 3 または E r b B 4 媒介障害の治療を必要とする患者において E r b B 1、E r b B 2、E r b B 3 または E r b B 4 媒介障害を治療するための方法であって、前記患者に項目 1 に記載の化合物を投与するステップを含む方法。

(項目 2 1)

前記障害が、乳癌、膠芽腫、肺癌、頭頸部の癌、結腸直腸癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、扁平上皮癌、唾液腺癌、卵巣癌、結腸直腸癌または膵癌から選択される癌腫である、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記障害が、神経線維腫症 I 型 (N F 1)、神経線維腫症 I I 型 (N F 2)、シュワン細胞新生物 (例えば、M P N S T の) またはシュワン腫から選択される、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

患者または生物学的試料において J A K 3 またはその変異体の活性を阻害するための方法であって、項目 1 に記載の化合物を、前記患者に投与するかまたは前記生物学的試料と接触させるステップを含む方法。

(項目 2 4)

前記 J A K 3 またはその変異体の活性を不可逆的に阻害する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

J A K 3 の C y s 9 0 9 を共有結合的に修飾することによって、前記 J A K 3 またはその変異体の活性を不可逆的に阻害する、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

J A K 3 媒介障害の治療を必要とする患者において J A K 3 媒介障害を治療するための方法であって、前記患者に項目 1 に記載の化合物を投与するステップを含む方法。

(項目 2 7)

前記障害が、自己免疫性障害、炎症性障害、神経変性障害、固形悪性腫瘍または血液学的悪性腫瘍から選択される、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

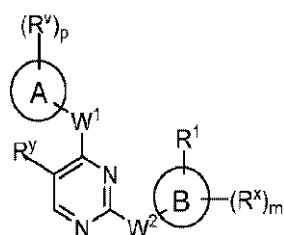
前記障害が糖尿病である、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 9)

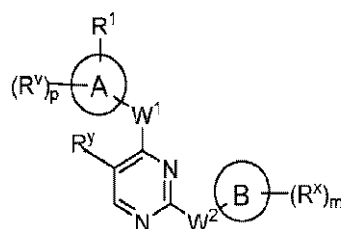
B T K 媒介障害の治療を必要とする患者において B T K 媒介障害を治療するための方法であって、式 I - a もしくは I - b の化合物：

【2 1 8 7】

【化 6 9 9】



I-a



I-b

(式中、

環 A は、フェニル、3～7 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、8～10 員二環式の飽和の環または部分的に不飽和の環またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、

10

20

30

40

50

酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和または部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式の飽和または部分的に不飽和の複素環、あるいは窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

環 B は、フェニル、3～7 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、8～10 員二環式の飽和の環または部分的に不飽和の環またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和または部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員二環式の飽和または部分的に不飽和の複素環、あるいは窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

R^1 は弾頭基であり；

R^y は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ ハロ脂肪族、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ または $-C(O)N(R)_2$ であり；

各 R 基は独立に、水素であるか、あるいは $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員複素環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

W^1 および W^2 はそれぞれ独立に、共有結合または二価の $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、 W^1 または W^2 の 1 個のメチレン単位は、 $-NR^2-$ 、 $-N(R^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-N(R^2)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^2)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ で任意選択で置き換えられており；

R^2 は、水素、任意選択で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族もしくは $-C(O)R$ であるか、または、

R^2 と環 A 上の置換基はそれらの介在原子と一緒にあって、4～6 員の部分的に不飽和の環もしくは芳香族縮合環を形成しているか、または、

R^2 と R^y はそれらの介在原子と一緒にあって、4～6 員の飽和の環、部分的に不飽和の環もしくは芳香族縮合環を形成しており；

m および p は独立に 0～4 であり；

R^x および R^v は、 $-R$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_qOR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ もしくは $-N(R)_2$ から独立に選択され、q は 1～4 であるか；または、

R^x と R^1 は、環 B 上に同時に存在する場合、それらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 5～7 員の飽和の環、部分的に不飽和の環またはアリール環を形成しており、前記環は、オキソ、ハロゲン、CN もしくは $C_{1\sim6}$ 脂肪族から独立に選択される 0～3 個の基、および弾頭基で置換されているか；または、

R^v と R^1 は、環 A 上に同時に存在する場合、それらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 5～7 員の飽和の環、部分的に不飽和の環またはアリール環を形成しており、前記環は、オキソ、ハロゲン、CN もしくは $C_{1\sim6}$ 脂肪族から独立に選択される 0～3 個の基、および弾頭基で置換されている）

または薬学的に許容されるその塩を前記患者に投与するステップを含み、前記 BTK 媒介障害が膀胱癌である方法。

(項目 30)

BTK 媒介障害の治療を必要とする患者において BTK 媒介障害を治療するための方法

10

20

30

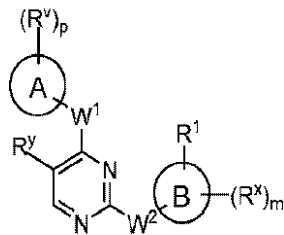
40

50

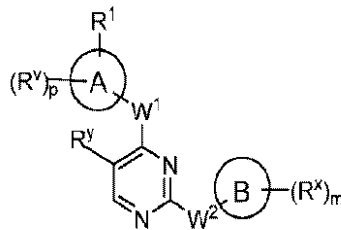
であって、式 I-a もしくは I-b の化合物：

【2188】

【化700】



I-a



I-b

(式中、

環 A は、フェニル、3～7 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、8～10 員二環式の飽和の環または部分的に不飽和の環またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和または部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

環 B は、フェニル、3～7 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、8～10 員二環式の飽和の環または部分的に不飽和の環またはアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員飽和または部分的に不飽和の複素環、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

R^1 は弾頭基であり；

R^y は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ ハロ脂肪族、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ または $-C(O)N(R)_2$ であり；

各 R 基は独立に、水素であるか、あるいは $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員複素環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

W^1 および W^2 はそれぞれ独立に、共有結合または二価の $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、 W^1 または W^2 の 1 個のメチレン単位は、 $-NR^2-$ 、 $-N(R^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-N(R^2)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^2)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ で任意選択で置き換えられており；

R^2 は、水素、任意選択で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族もしくは $-C(O)R$ であるか；または、

R^2 と環 A 上の置換基はそれらの介在原子と一緒に、4～6 員の部分的に不飽和もしくは芳香族縮合環を形成しているか；または、

R^2 と R^y はそれらの介在原子と一緒に、4～6 員の飽和の環、部分的に不飽和の環もしくは芳香族縮合環を形成しており；

m および p は独立に 0～4 であり；

R^x および R^v は、 $-R$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_qOR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ もしくは $-$

10

20

30

40

50

$N(R)_2$ から独立に選択され、 q は 1 ～ 4 であるか；または、
 R^x と R^1 は、環 B 上に同時に存在する場合、それらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 7 員の飽和の環、部分的に不飽和の環またはアリール環を形成しており、前記環は、オキソ、ハロゲン、CN もしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族から独立に選択される 0 ～ 3 個の基、および弾頭基で置換されているか；または、

R^v と R^1 は、環 A 上に同時に存在する場合、それらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 7 員の飽和の環、部分的に不飽和の環またはアリール環を形成しており、前記環は、オキソ、ハロゲン、CN もしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族から独立に選択される 0 ～ 3 個の基、および弾頭基で置換されている）

10

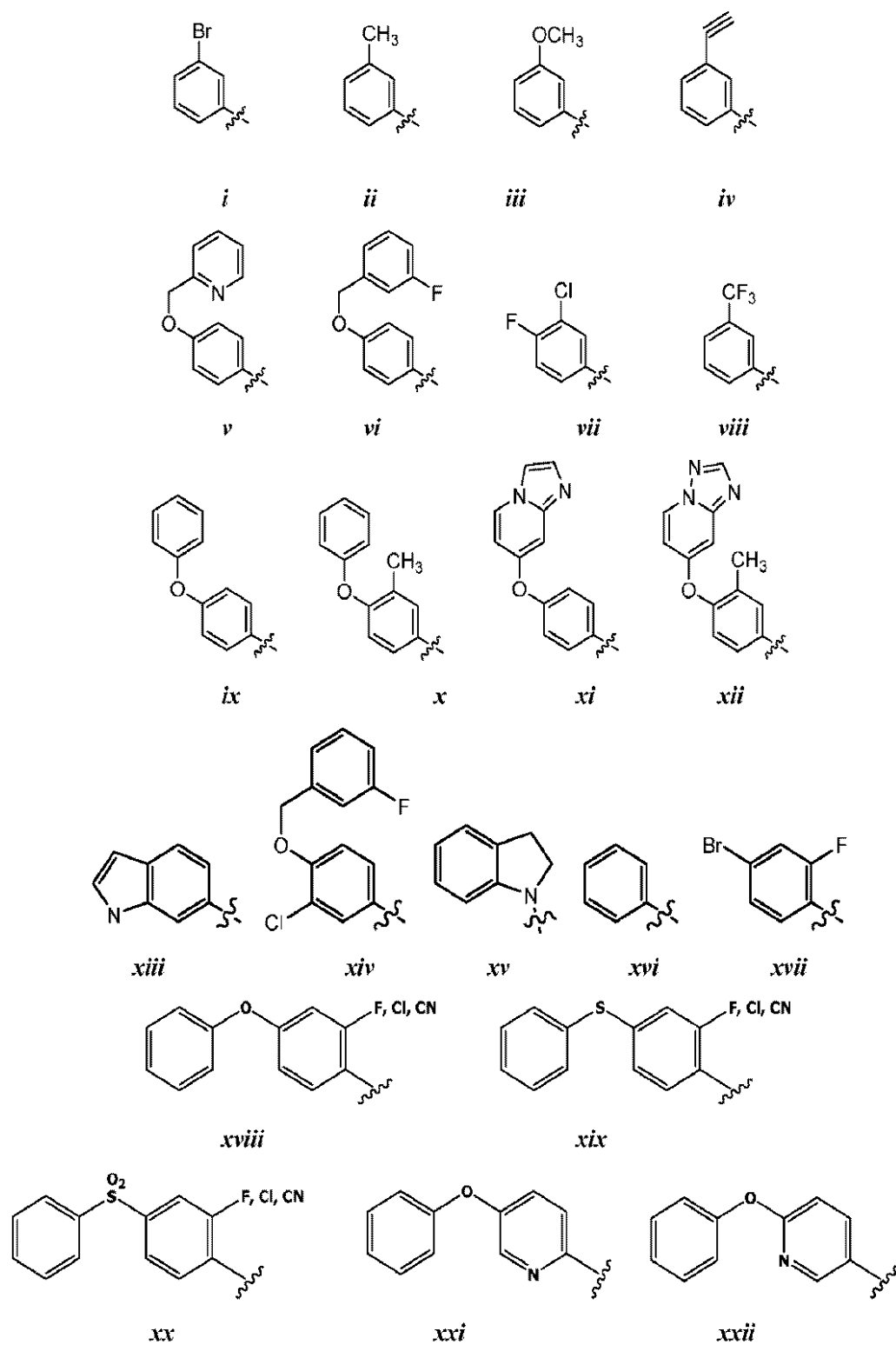
または薬学的に許容されるその塩を前記患者に投与するステップを含み、前記 BTK 媒介障害が結腸直腸癌である方法。

(項目 31)

環 A が：

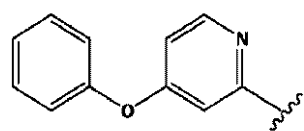
【2189】

【化 7 0 1】

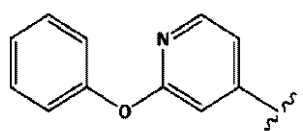


【 2 1 9 0】

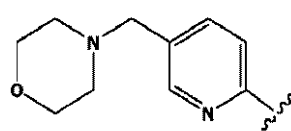
【化 7 0 2】



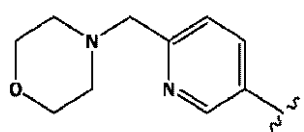
xxiii



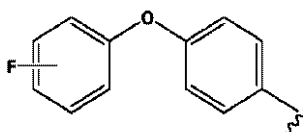
xxiv



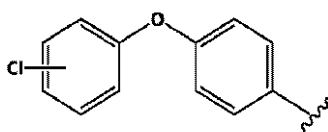
xxv



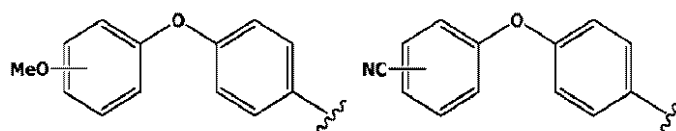
xxvi



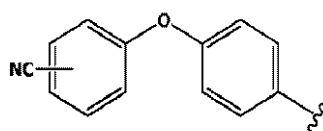
xxvii



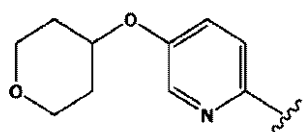
xxviii



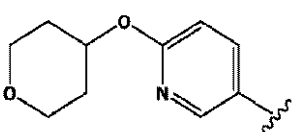
xxix



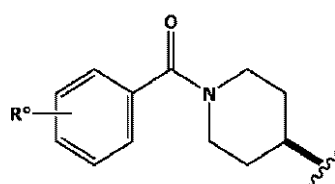
xxx



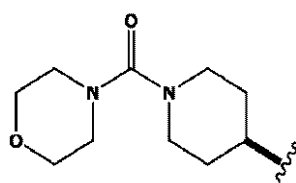
xxxi



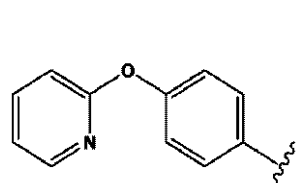
xxxii



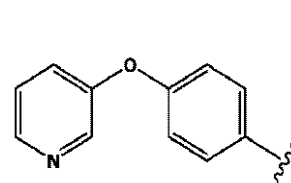
xxxiii



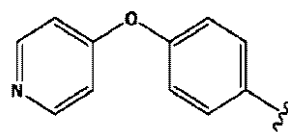
xxxiv



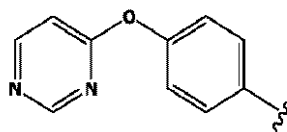
xxxv



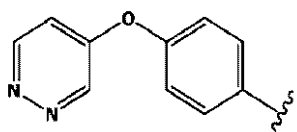
xxxvi



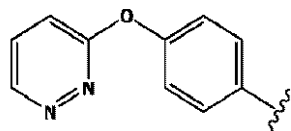
xxxvii



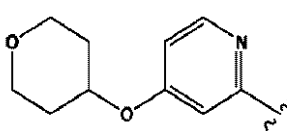
xxxviii



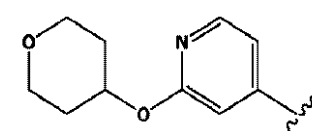
xxxix



xli



xlii



xliii

【 2 1 9 1】

10

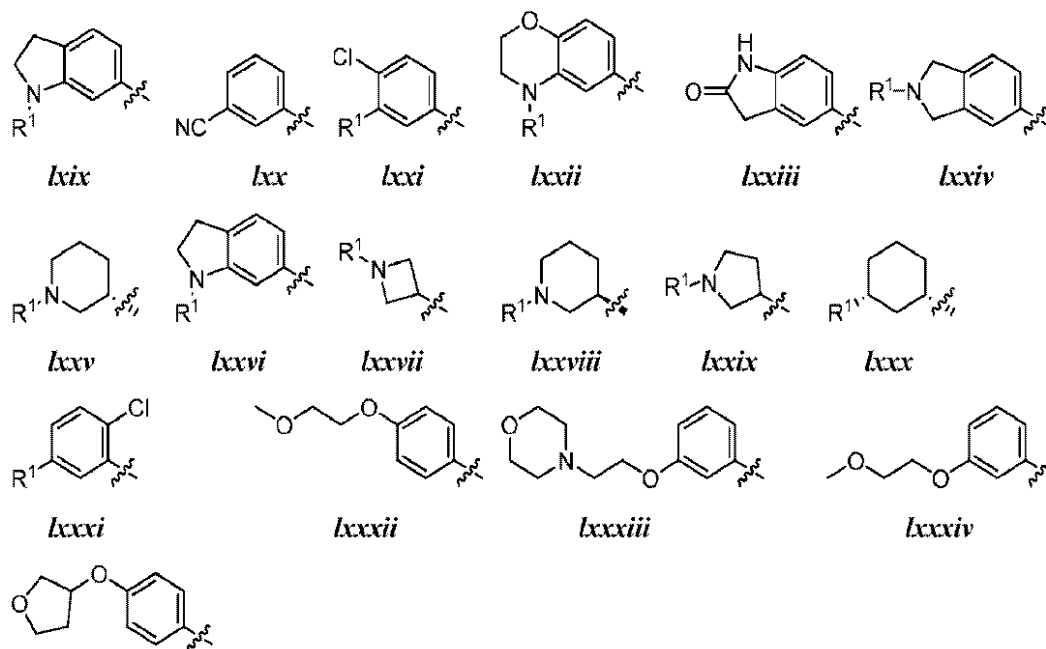


30

40

【 2 1 9 2 】

【化 7 0 4】



10

または *lxxxv*.

20

から選択される、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 32)

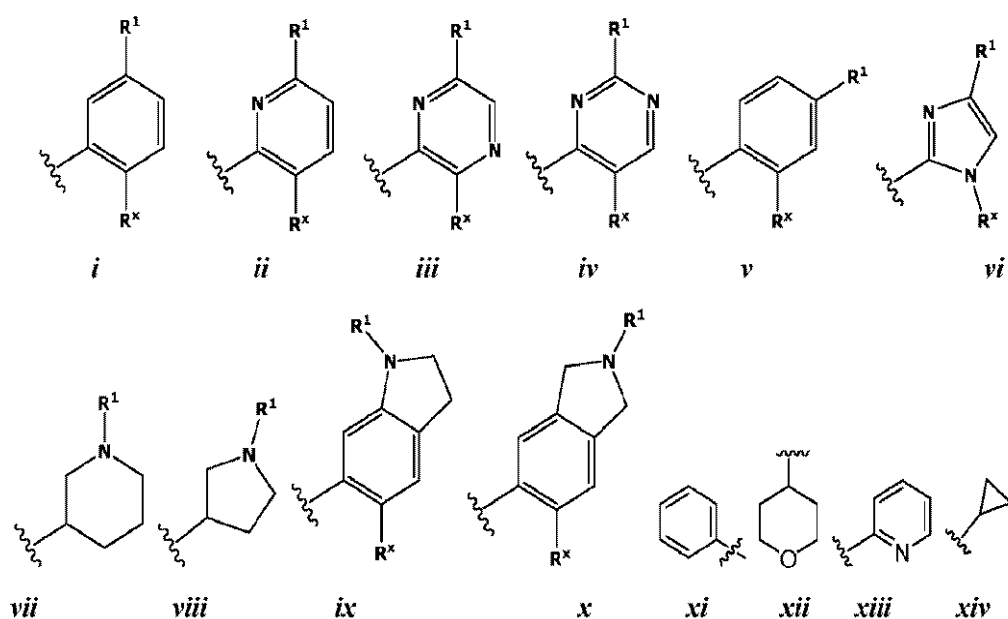
環 A が、i、ii、iv、v、vi、vii、ix、xiv、xvi、lii、lxiii、lxvii、lxxxi、lxxxiv、lxxxvi、lxxxviii および lxxxxi から選択される、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 33)

環 B が以下の

【2193】

【化 7 0 5】

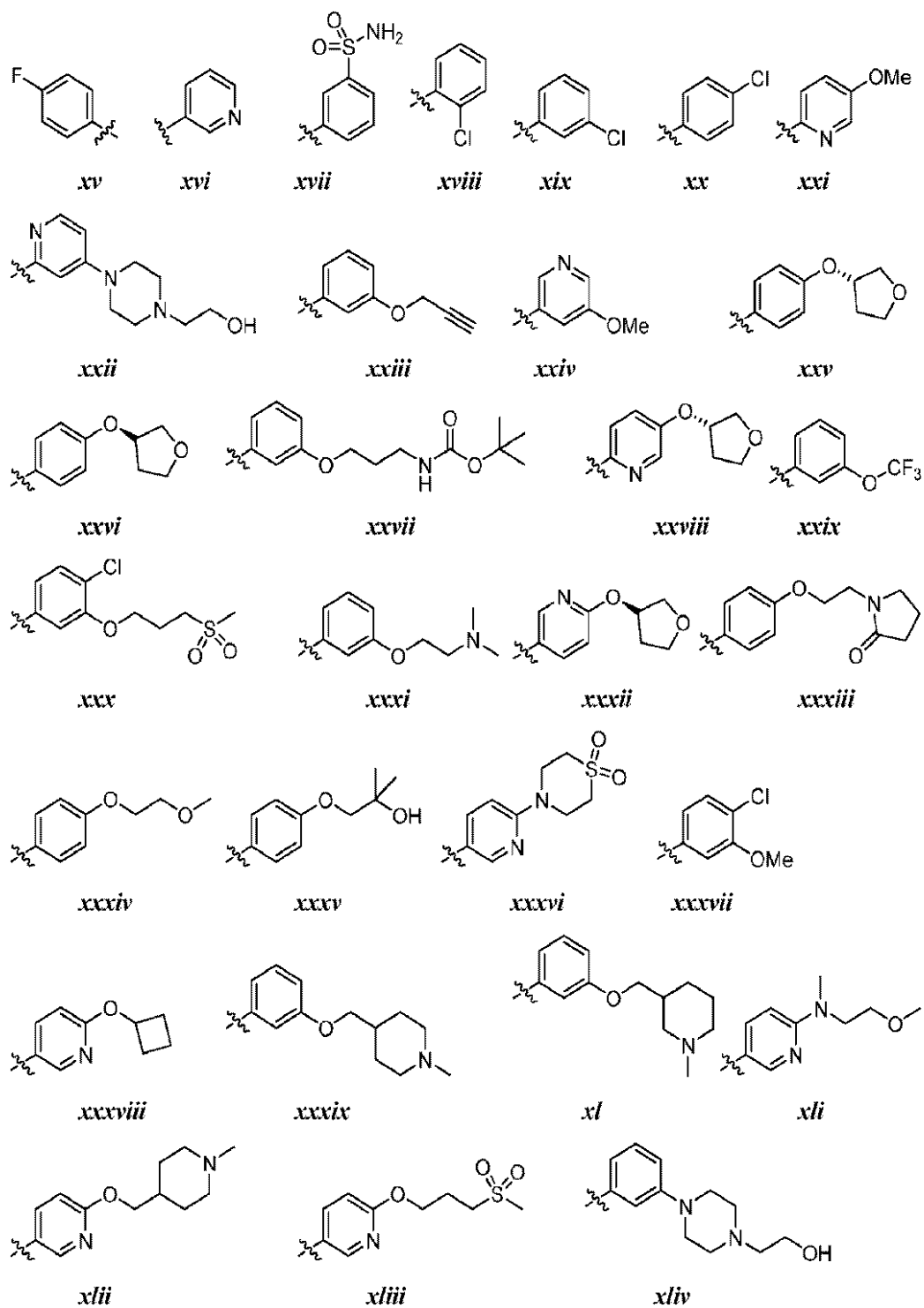


30

40

【2194】

【化 7 0 6】



10

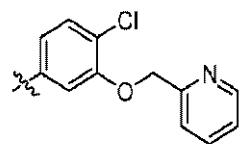
20

30

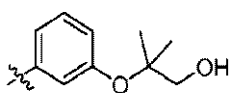
40

【 2 1 9 5】

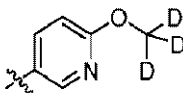
【化 7 0 7】



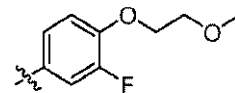
xlv



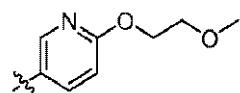
xlvii



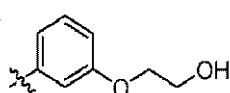
xlviii



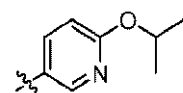
xlviii



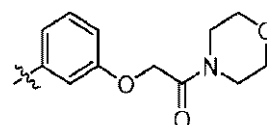
xlix



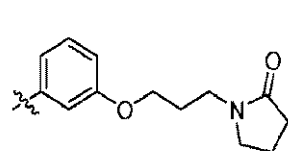
l



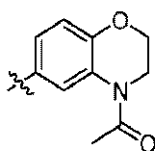
li



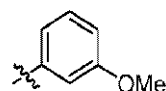
lii



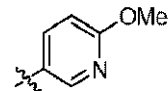
liii



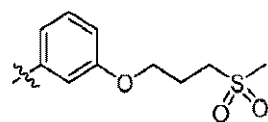
liv



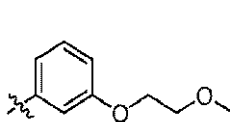
lv



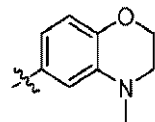
lvi



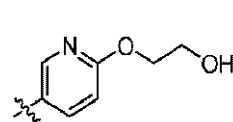
lvii



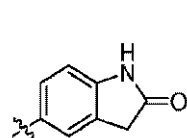
lviii



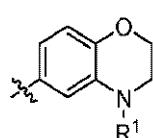
lix



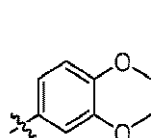
lx



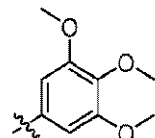
lxi



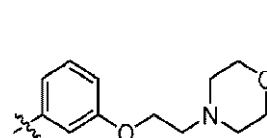
lxii



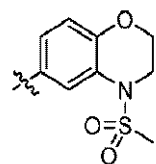
lxiii



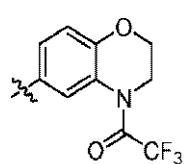
lxiv



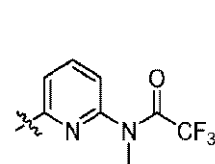
lxv



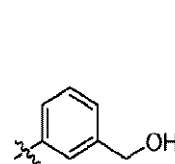
lxvi



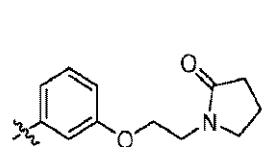
lxvii



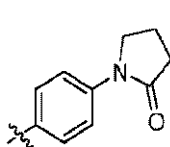
lxviii



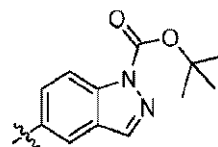
lxix



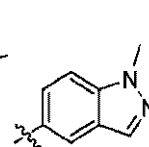
lxx



lxxi



lxxii



lxxiii

【 2 1 9 6】

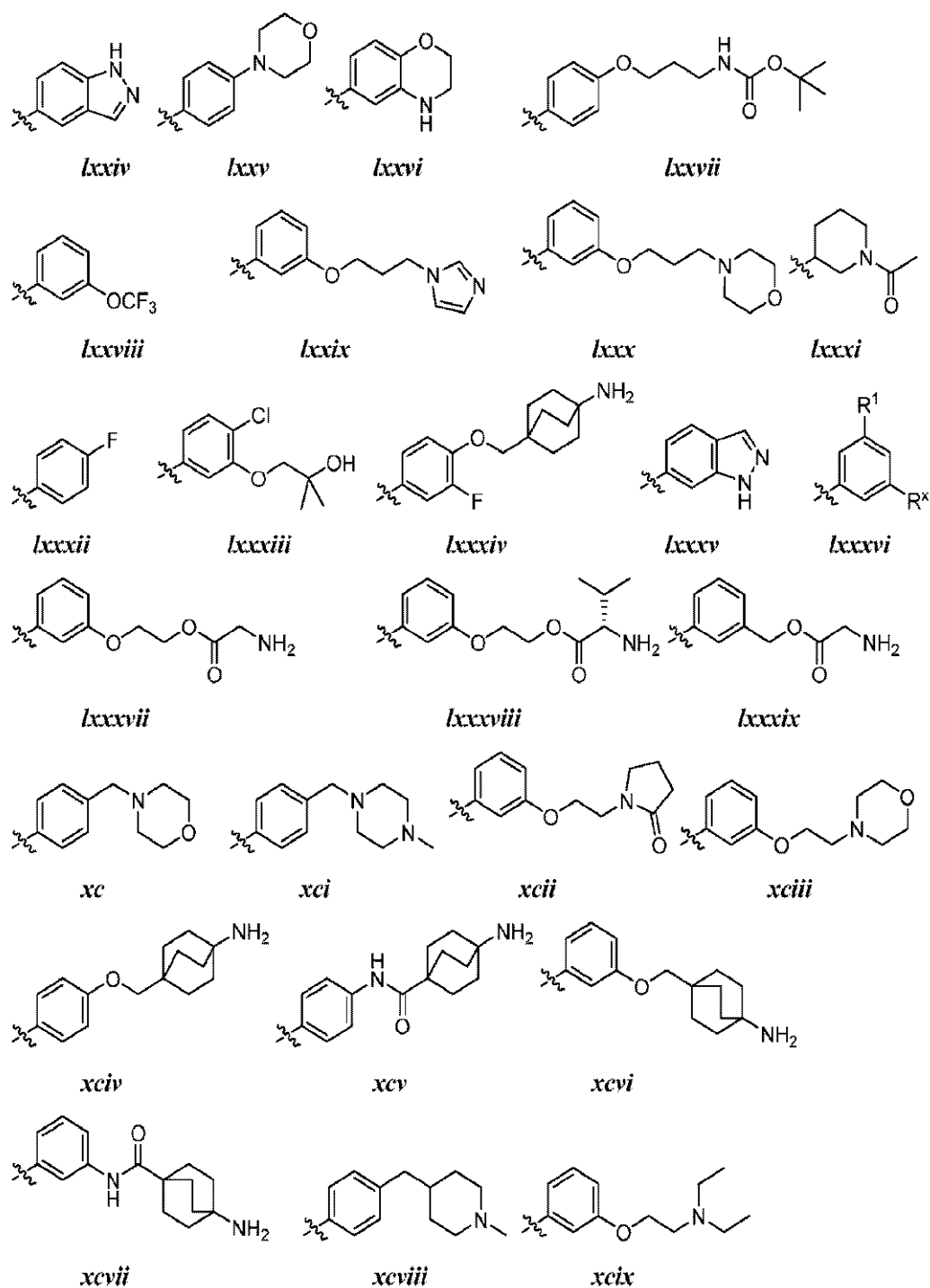
10

20

30

40

【化 7 0 8】



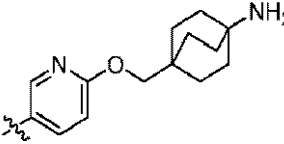
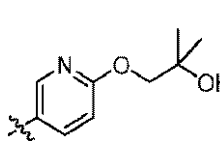
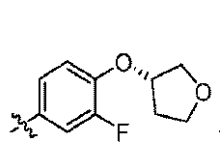
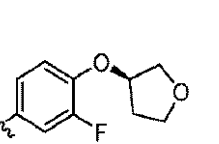
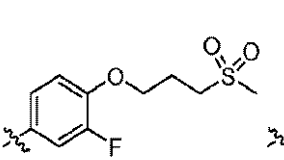
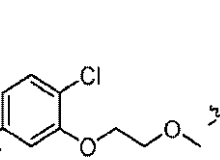
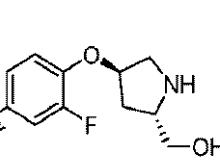
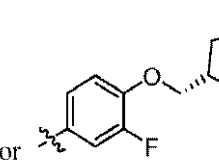
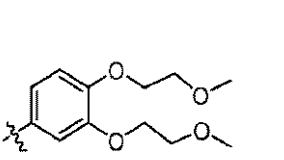
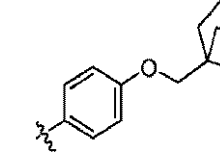
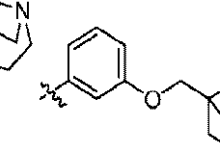
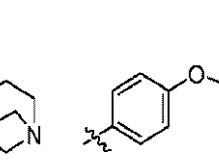
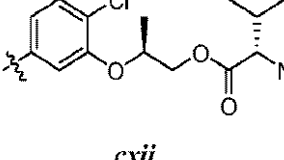
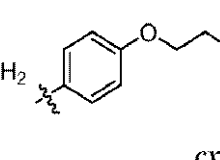
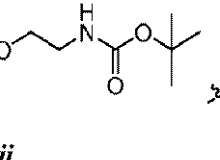
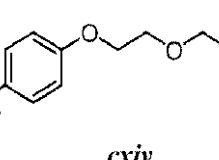
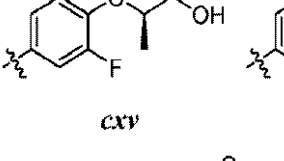
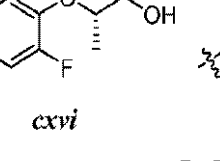
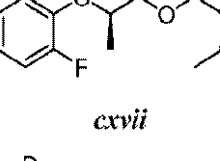
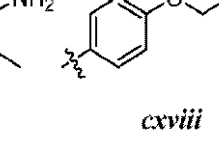
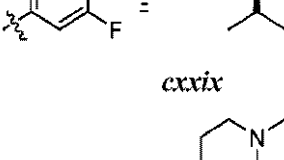
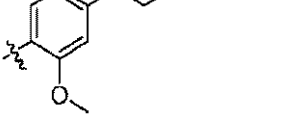
【 2 1 9 7】

10

20

30

40


c

ci

cii

ciii

civ

cv

cvi

cvii

cviii

cix

cx

cxii

cxiii

cxiv

cxv

cxvi

cxvii

cxviii

cxix

cxx

cxxi

 または *cxvii*.

(項目 3 4)

環 B が、 $i, ii, iii, iv, v, ix, x, xi, xiii, xvi, xvii, xix, xx, xxv, xxvi, xxxii, xxxiv, xxxv, xxxvii, xlii, xlvii, xlviii, l, lviii, lxi, lxxviii, lxxxiii, lxxxvi, xciv, c, ci, cii, ciii, civ$ および

c v から選択される、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 35)

W^1 および W^2 がそれぞれ二価の $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、 W^1 または W^2 の 1 個のメチレン単位は、 $-NR^2-$ 、 $-N(R^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-N(R^2)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^2)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ で任意選択で置き換えられている、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 36)

W^1 および W^2 がそれぞれ独立に $-C(=O)-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-S-$ または $-O-$ である、項目 29 または 30 に記載の方法。

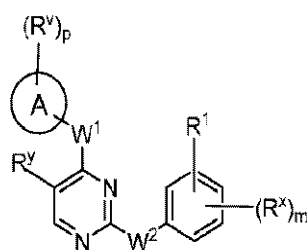
10

(項目 37)

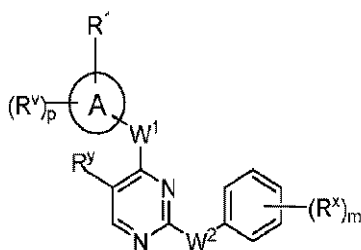
前記化合物が式 II-a または II-b の化合物：

【2198】

【化710】



II-a



II-b

20

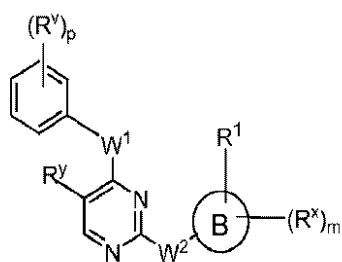
または薬学的に許容されるその塩である、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 38)

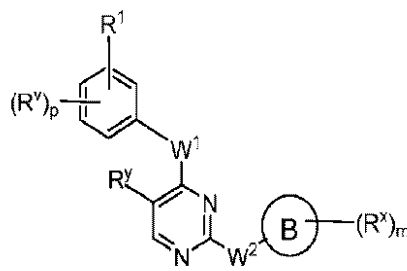
前記化合物が式 III-a または III-b の化合物：

【2199】

【化711】



III-a



III-b

30

または薬学的に許容されるその塩である、項目 29 または 30 に記載の方法。

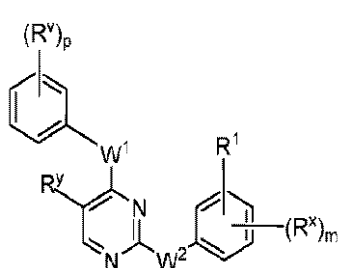
(項目 39)

前記化合物が式 IV-a または IV-b の化合物：

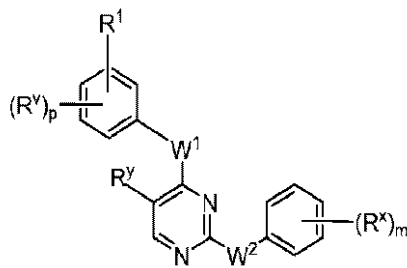
【2200】

40

【化 7 1 2】



IV-a



IV-b

または薬学的に許容されるその塩である、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 40)

R^1 が $-L-Y$ であり：

L は、二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、L は少なくとも 1 つの二重結合を有し、L の 1 個または 2 個の追加のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ で置き換えられており；

Y は、水素であるか、あるいは、オキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 10 員の単環式もしくは二環式の飽和の環、部分的に不飽和の環もしくはアリール環であり、前記環は 1 ～ 4 個の R^e 基で置換されており；

各 R^e は独立に、 $-Q-Z$ 、オキソ、 NO_2 、ハロゲン、CN、適切な脱離基、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択され；

Q は、共有結合または二価の $C_1 \sim 6$ 飽和もしくは不飽和の直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり、Q の 1 個もしくは 2 個のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO-$ もしくは $-SO_2-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ または $-SO_2N(R)-$ で置き換えられており；

Z は、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 41)

L が二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、L は少なくとも 1 つの二重結合を有し、L の少なくとも 1 個のメチレン単位は、 $-C(O)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)O-$ で置き換えられており、L の 1 個または 2 個の追加のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ で置き換えられており；

Y が、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、項目 40 に記載の方法。

(項目 42)

L が二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、L は少なくとも 1 つの二重結合を有し、L の少なくとも 1 個のメチレン単位は $-C(O)-$ で置き換えられており、L の 1 個または 2 個の追加のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-C(O)-$ で置き換えられている、項目 41 に記載の方法。

(項目 43)

L が二価の $C_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、L は少なくとも 1 つの二重結合を有し、L の少なくとも 1 個のメチレン単位は $-OC(O)-$ で置き換えられてい

10

20

30

40

50

る、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 4)

L が、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$ 、または $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})$ シクロプロピレンーであり、R は H または任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族であり；Y は水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族である、項目 4 1 に記載の方法。

10

(項目 4 5)

L が、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 、または $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ シクロプロピレンーである、項目 4 4 に記載の方法。

20

(項目 4 6)

L が二価の $\text{C}_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、L は少なくとも 1 つのアルキリデニル二重結合を有し、L の少なくとも 1 個のメチレン単位は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ で置き換えられており、L の 1 個または 2 個の追加のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、シクロプロピレン、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ で置き換えられている、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 7)

30

R^1 が $-\text{L}-\text{Y}$ であり、

L は二価の $\text{C}_2 \sim 8$ 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、L は少なくとも 1 つの三重結合を有し、L の 1 個または 2 個の追加のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ で置き換えられており、Y は、水素であるか、あるいはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 10 員単環式もしくは二環式の飽和の環、部分的に不飽和の環もしくはアリール環であり、前記環は 1 ～ 4 個の R^e 基で置換されており；

各 R^e は独立に、 $-\text{Q}-\text{Z}$ 、オキソ、 NO_2 、ハロゲン、CN、適切な脱離基、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族から選択され：

40

Q は、共有結合または二価の $\text{C}_1 \sim 6$ 飽和もしくは不飽和の直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり、Q の 1 個もしくは 2 個のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SO}-$ もしくは $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ で置き換えられており；

Z は、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族である、項目 2 9 または 3 0 に記載の方法。

(項目 4 8)

50

Yが、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、NO₂もしくはCNで任意選択で置換されたC₁～₆脂肪族である、項目47に記載の方法。

(項目49)

Lが、-C≡C-、-C≡CCH₂N(イソプロピル)-、-NHC(O)C≡CCH₂CH₂-、-CH₂-C≡C-CH₂-、-C≡CCH₂O-、-CH₂C(O)C≡C-、-C(O)C≡C-または-CH₂OC(=O)C≡C-である、項目48に記載の方法。

(項目50)

R¹が-L-Yであり、

Lは、二価のC₂～₈直鎖状または分岐状の炭化水素鎖であり、Lの1個のメチレン単位はシクロプロピレンで置き換えられており、Lの1個または2個の追加のメチレン単位は独立に、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-または-C(O)O-で置き換えられており；

Yは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、NO₂もしくはCNで任意選択で置換されたC₁～₆脂肪族、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～10員の単環式もしくは二環式の飽和の環、部分的に不飽和の環またはアリール環であり、前記環は1～4個のR^e基で置換されており；

各R^eは独立に、-Q-Z、オキソ、NO₂、ハロゲン、CN、適切な脱離基、またはオキソ、ハロゲン、NO₂もしくはCNで任意選択で置換されたC₁～₆脂肪族から選択され；

Qは、共有結合または二価のC₁～₆飽和もしくは不飽和の直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり、Qの1個もしくは2個のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-もしくは-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-または-SO₂N(R)-で置き換えられており；

Zは、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、NO₂もしくはCNで任意選択で置換されたC₁～₆脂肪族である、項目29または30に記載の方法。

(項目51)

Yが、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、NO₂もしくはCNで任意選択で置換されたC₁～₆脂肪族である、項目50に記載の化合物。

(項目52)

R¹が、-L-Yであり、

Lは、共有結合、-C(O)-、-N(R)C(O)-、または二価のC₁～₈飽和もしくは不飽和の直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり；

Yは、以下の(i)～(xvii)、すなわち：

(i) オキソ、ハロゲン、NO₂またはCNで置換されたC₁～₆アルキル；

(ii) オキソ、ハロゲン、NO₂またはCNで任意選択で置換されたC₂～₆アルケニル；

(iii) オキソ、ハロゲン、NO₂またはCNで任意選択で置換されたC₂～₆アルキニル；

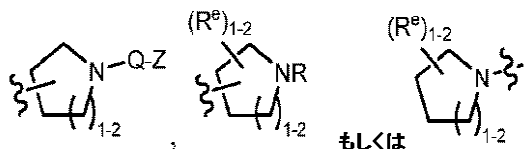
(iv) 酸素もしくは窒素から選択される1個のヘテロ原子を有する飽和3～4員複素環(前記環は1～2個のR^e基で置換されている)；

(v) 酸素もしくは窒素から選択される1～2個のヘテロ原子を有する飽和5～6員複素環(前記環は1～4個のR^e基で置換されている)；

(vi)

【2201】

【化 7 1 3】



(式中、各 R、Q、Z)；

(v i i) 飽和 3～6 員炭素環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されている）；(v i i i) 窒素、酸素またはイオウから独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の 3～6 員単環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されている）；

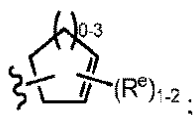
10

(i x) 部分的に不飽和の 3～6 員炭素環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されている）；

(x)

【2 2 0 2】

【化 7 1 4】

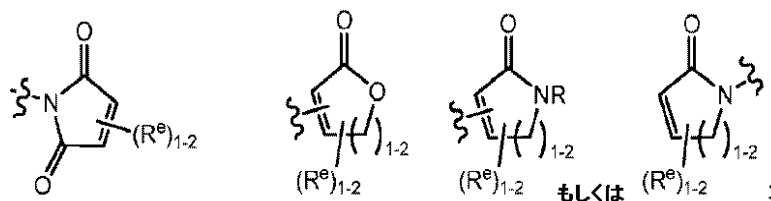
(x i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する部分的に不飽和の 4～6 員の複素環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されている）；

20

(x i i)

【2 2 0 3】

【化 7 1 5】



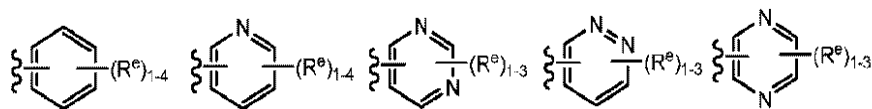
30

(x i i i) 0～2 個の窒素を有する 6 員芳香環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されている）；

(x i v)

【2 2 0 4】

【化 7 1 6】

(式中、各 R^e は上記の通り定義され、本明細書で説明する通りである)；

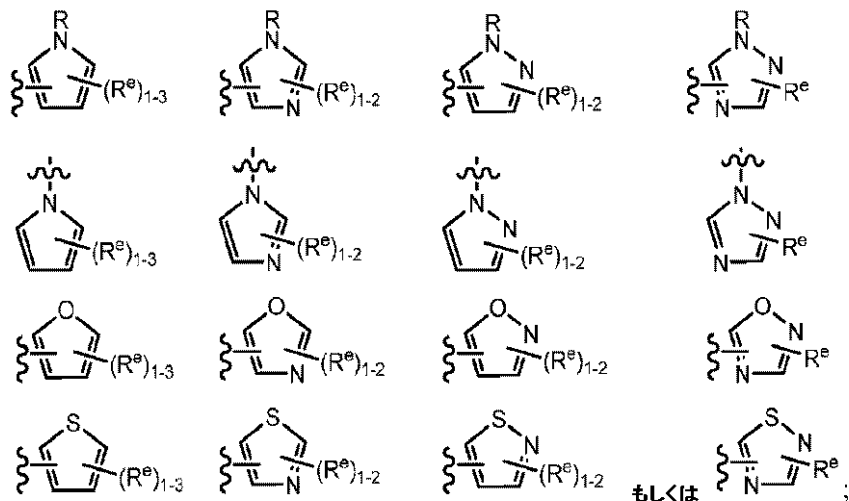
40

(x v) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環（前記環は 1～3 個の R^e 基で置換されている）；

(x v i)

【2 2 0 5】

【化 7 1 7】



あるいは、

(x v i i) 窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式の飽和の環、部分的に不飽和の環またはアリール環（前記環は 1～4 個の R^e 基で置換されている）

から選択され、

各 R 基は独立に、水素であるか、あるいは $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員複素環、または窒素、酸素もしくはイオウから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換された基であり；

各 R^e は、 $-Q-Z$ 、オキソ、 NO_2 、ハロゲン、CN、適切な脱離基、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族から独立に選択され；

Q は、共有結合または二価の $C_{1\sim6}$ 飽和もしくは不飽和の直鎖状もしくは分岐状の炭化水素鎖であり、Q の 1 個もしくは 2 個のメチレン単位は任意選択でかつ独立に、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO-$ もしくは $-SO_2-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ または $-SO_2N(R)-$ で置き換えられており；

Z は、水素であるか、またはオキソ、ハロゲン、 NO_2 もしくは CN で任意選択で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である、項目 29 または 30 に記載の化合物。

（項目 53）

L が、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHSO_2CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2OC(O)-$ または $-SO_2NH-$ である、項目 52 に記載の方法。

（項目 54）

L が共有結合である、項目 53 に記載の方法。

（項目 55）

Y が、以下の

【2206】

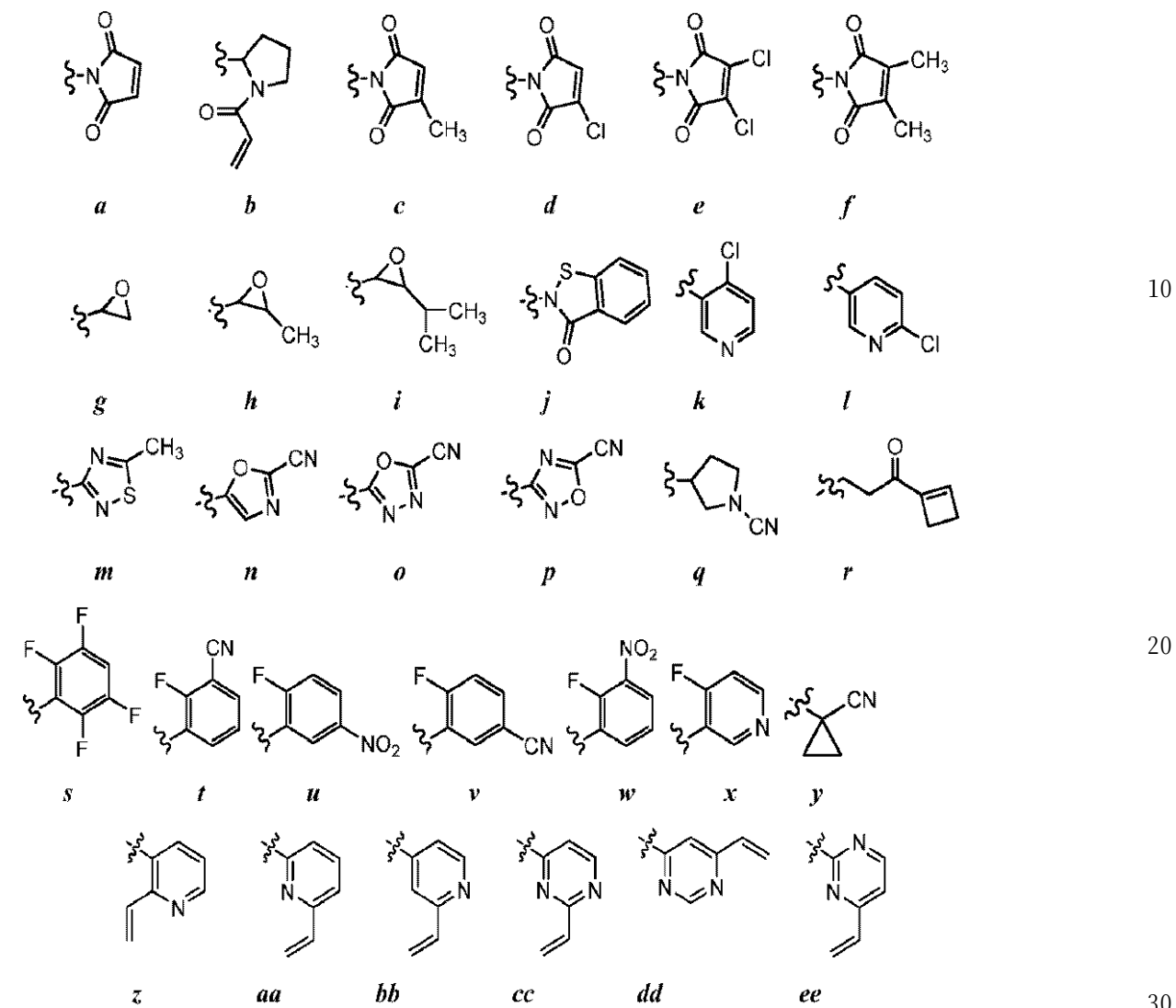
10

20

30

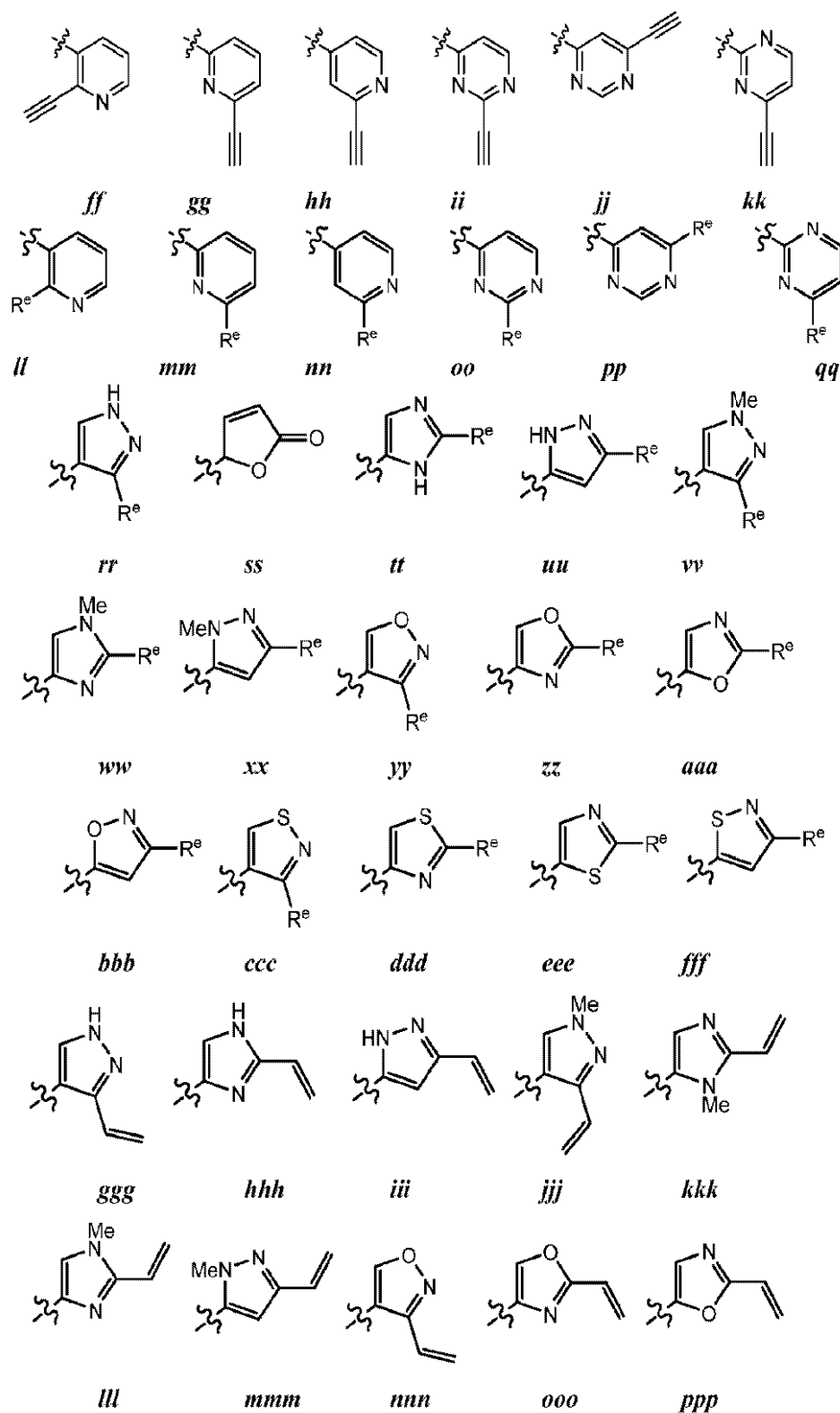
40

【化 7 1 8】



【 2 2 0 7】

【化 7 1 9】



10

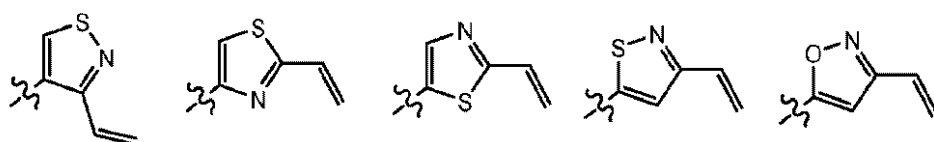
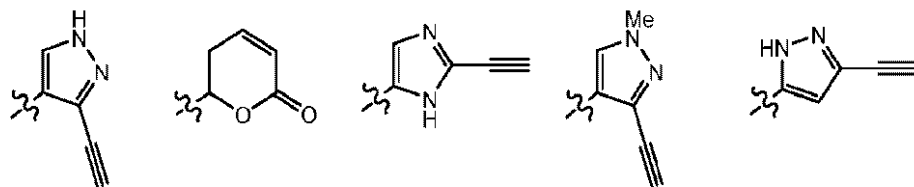
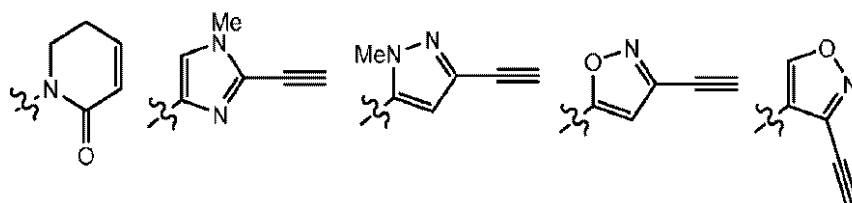
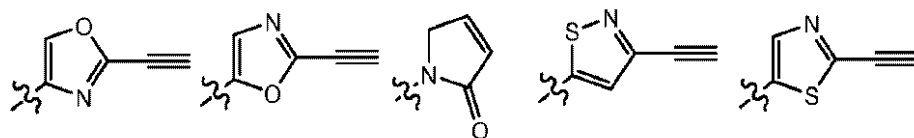
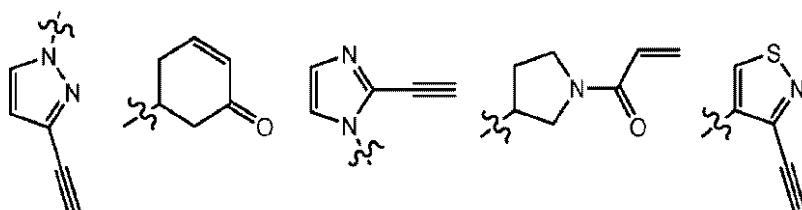
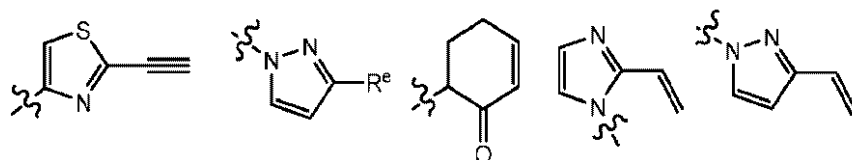
20

30

40

【 2 2 0 8 】

【化 7 2 0】

*qqq**rrr**sss**ttt**uuu**vvv**qqq**www**xxx**yyy**zzz**aaaa**bbbb**cccc**dddd**eeee**ffff**gggg**hhhh**iiii**jiii**kkkk**llll**mmmm**nnnn**oooo**pppp**qqqq**rrrr**ssss*

【 2 2 0 9】

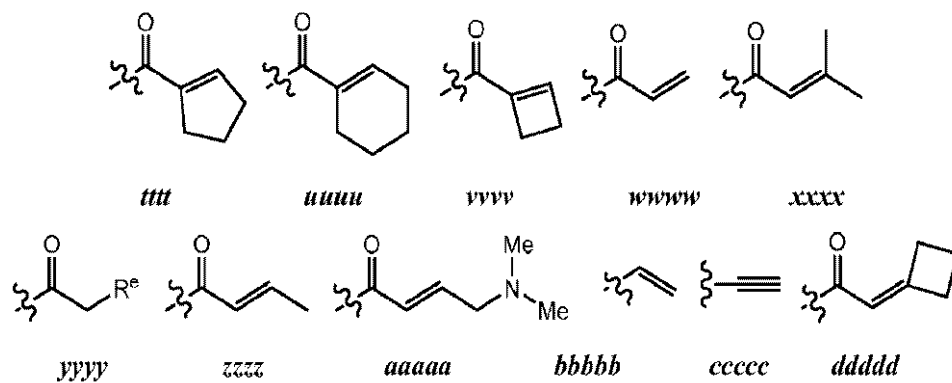
10

20

30

40

【化 7 2 1】



10

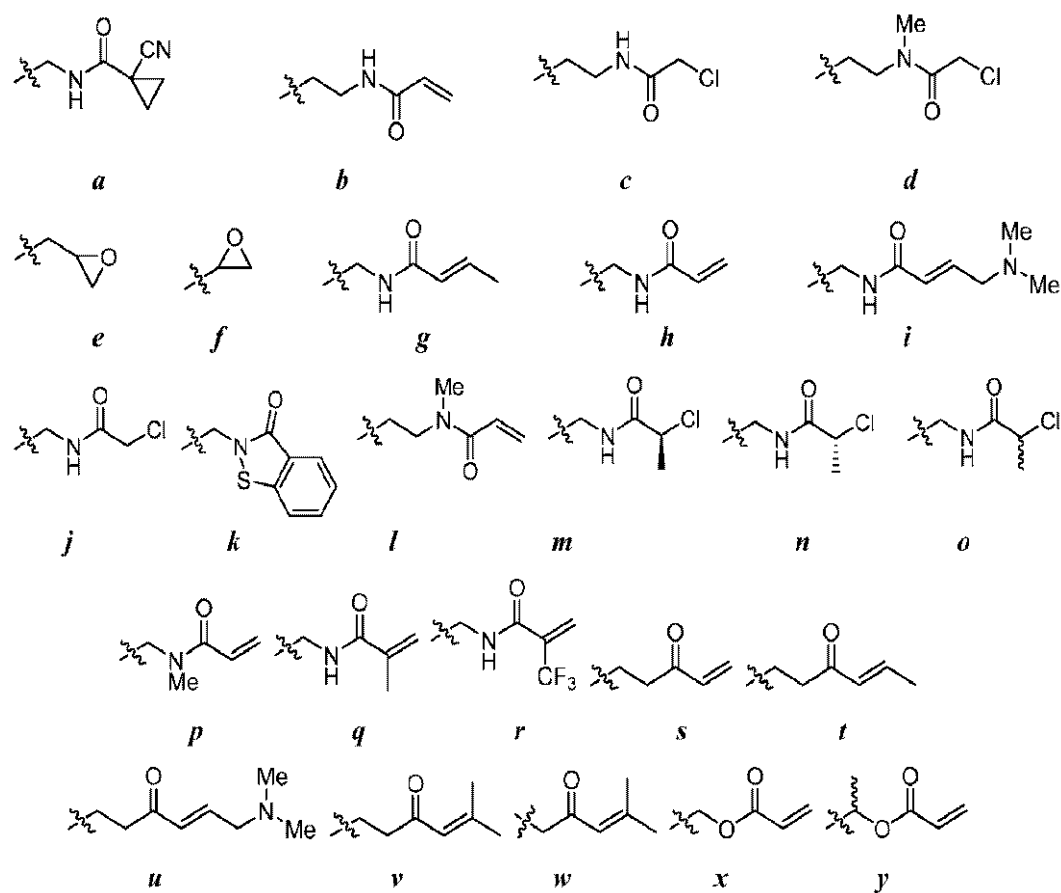
から選択され、式中の各 R^e はハロゲンから独立に選択される、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 6)

 R^1 が、以下の

【2 2 1 0】

【化 7 2 2】



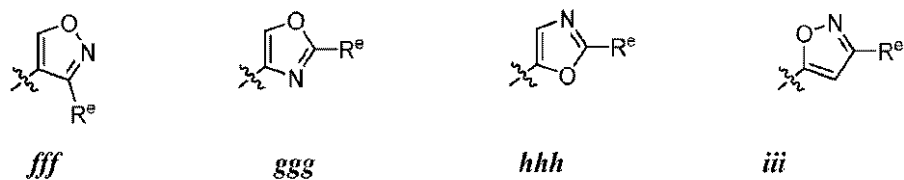
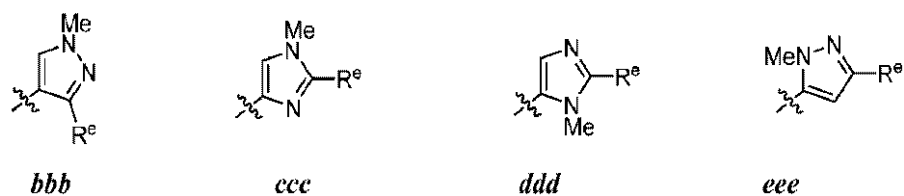
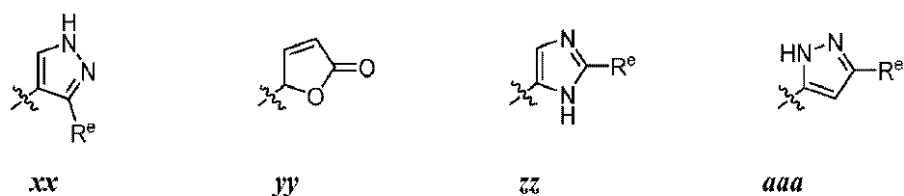
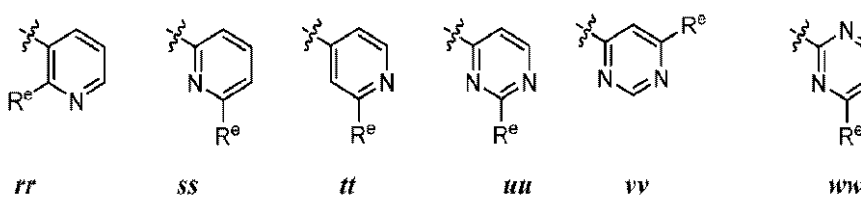
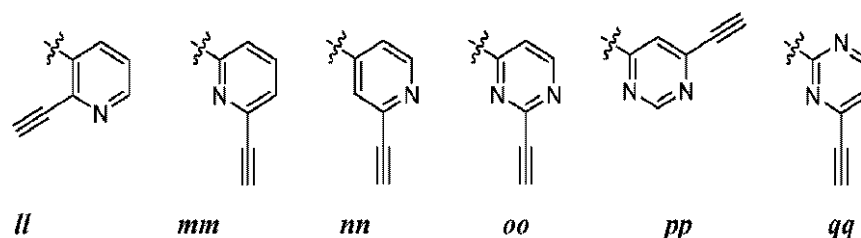
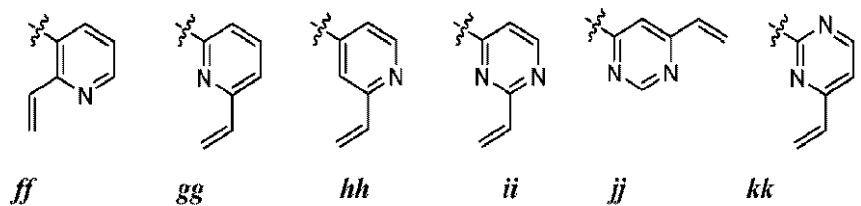
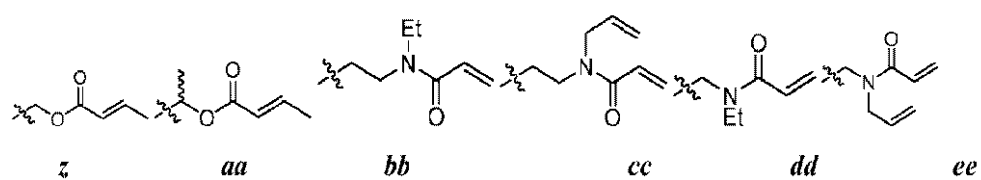
20

30

40

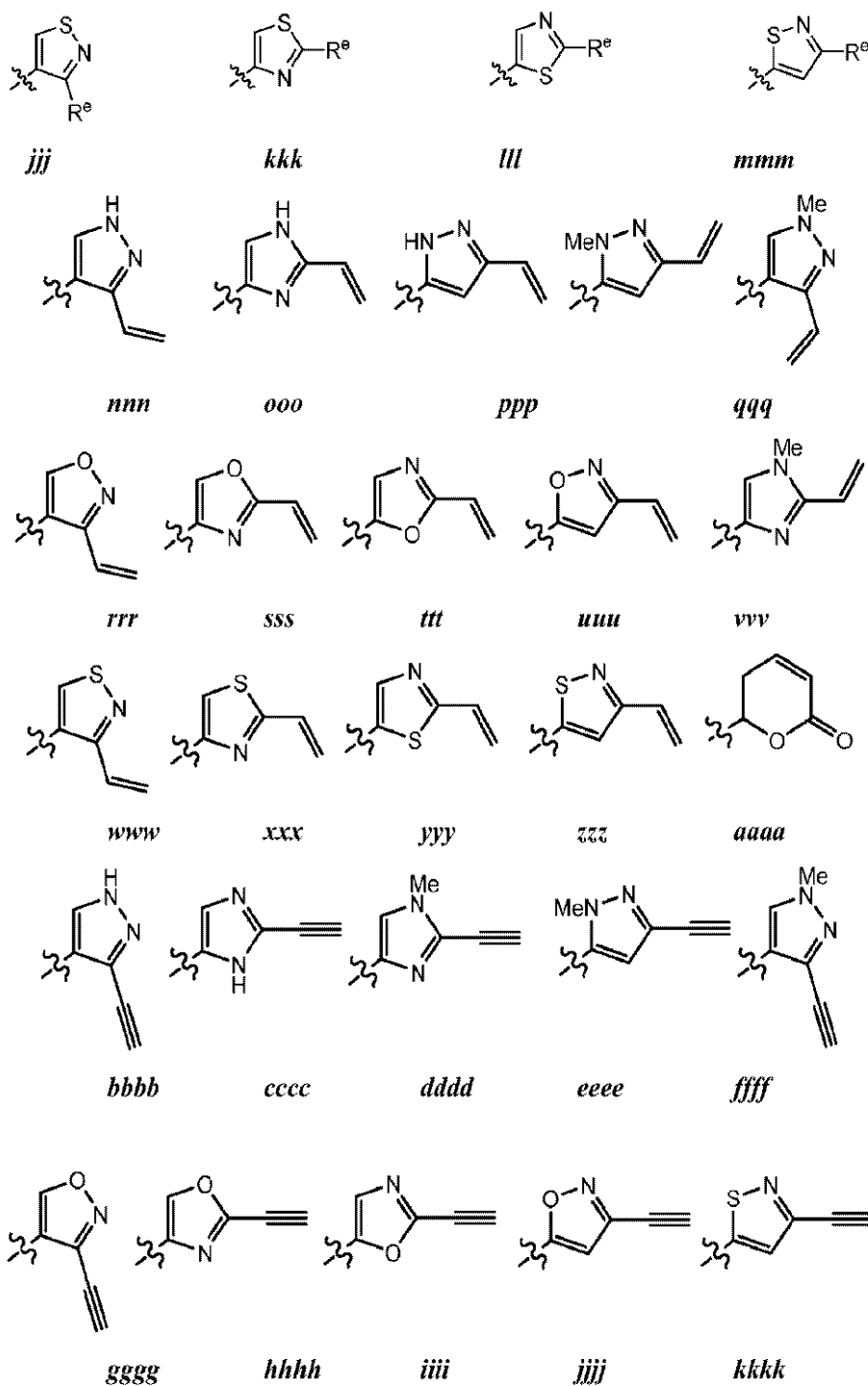
【2 2 1 1】

【化 7 2 3】



【 2 2 1 2 】

【化 7 2 4】



【 2 2 1 3】

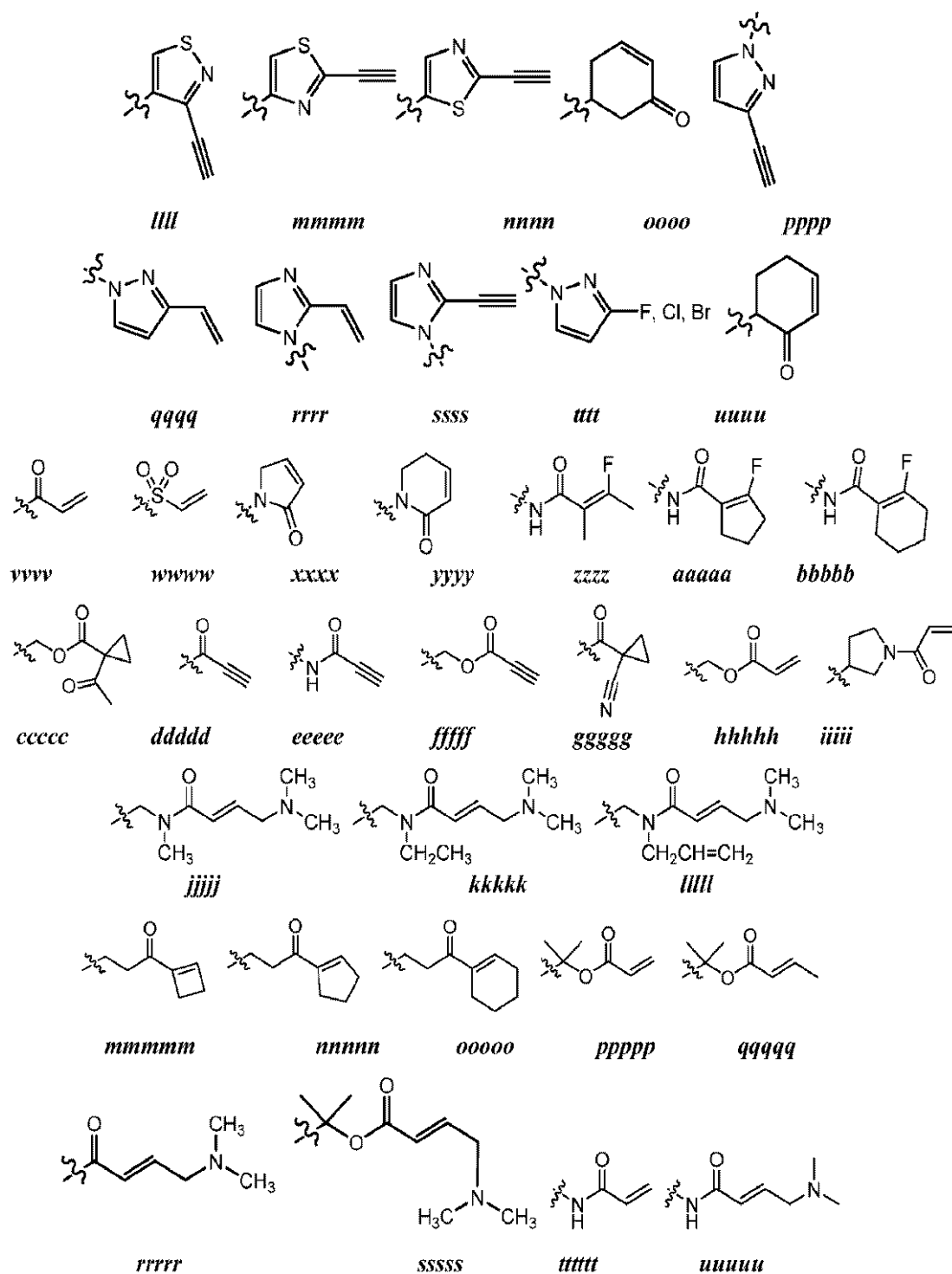
10

20

30

40

【化 7 2 5】



【 2 2 1 4】

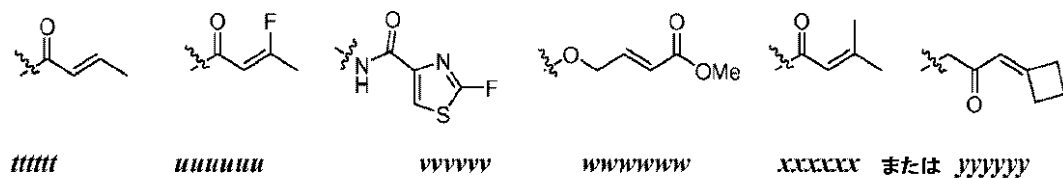
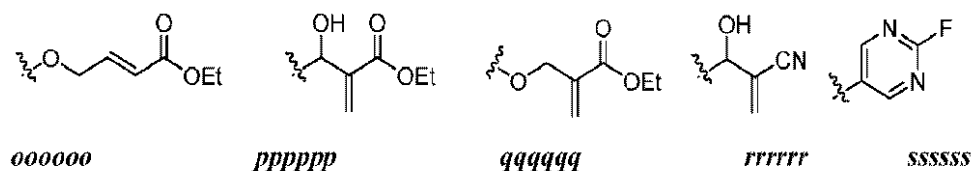
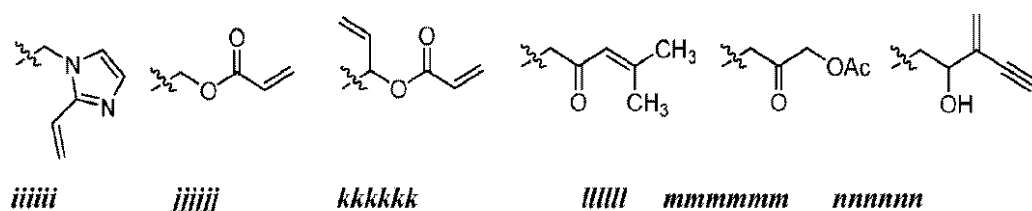
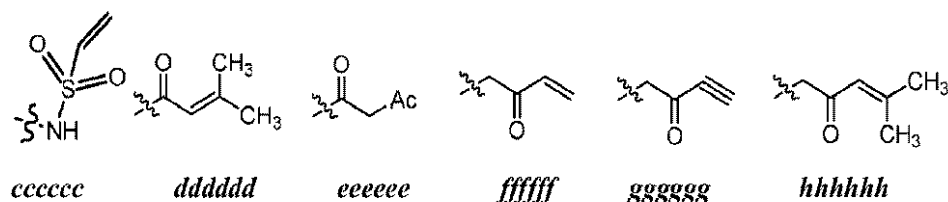
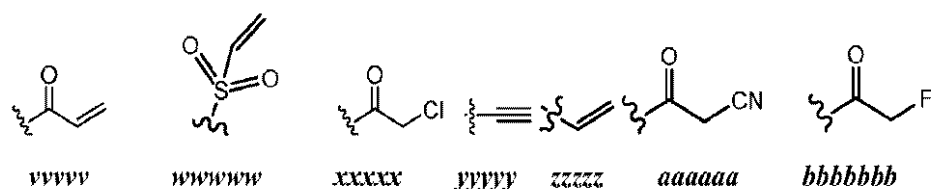
10

20

30

40

【化 7 2 6】



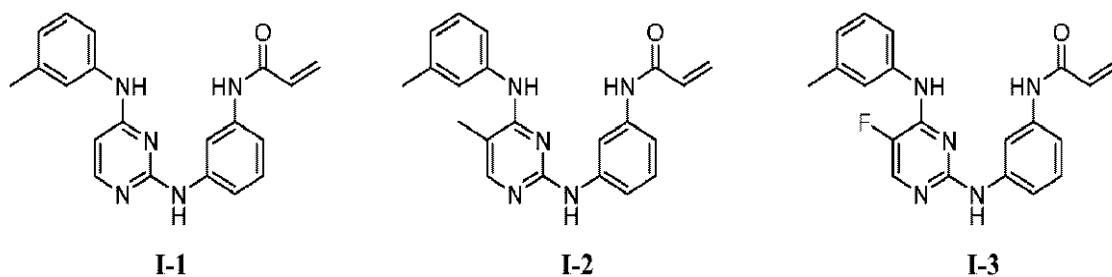
から選択され、式中の各 R^e は独立に適切な脱離基、NO₂、CN または オキソ である、
項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 57)

前記化合物が、

【2 2 1 5】

【化 7 2 7】



【2 2 1 6】

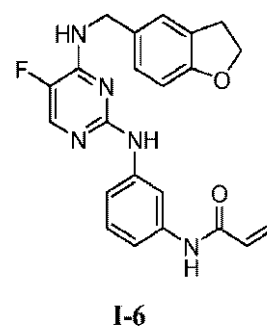
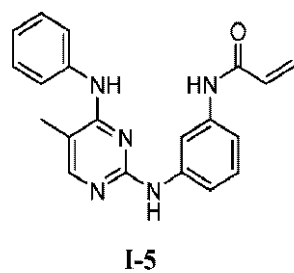
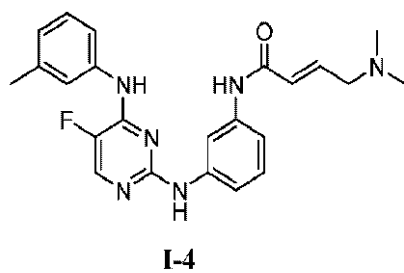
10

20

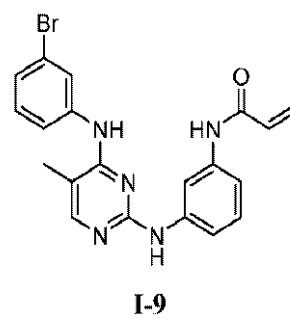
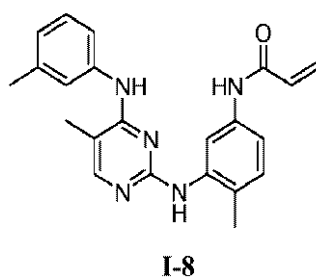
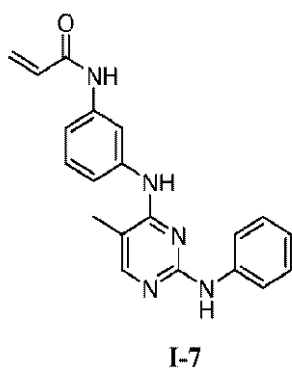
30

40

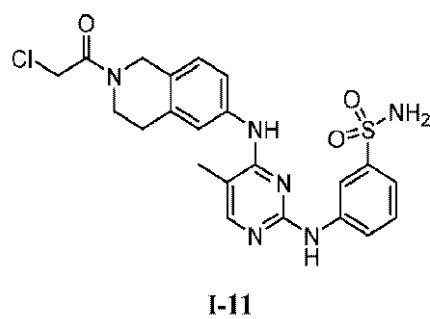
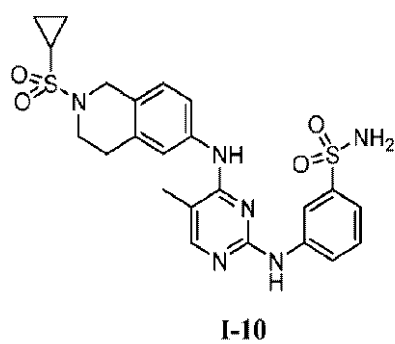
【化 7 2 8】



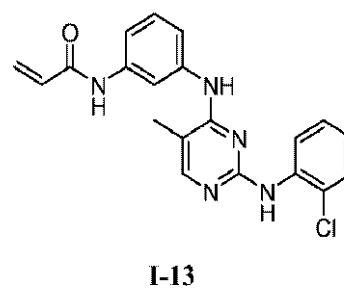
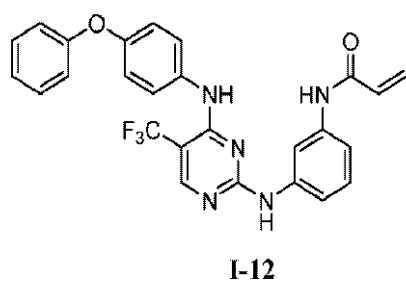
10



20



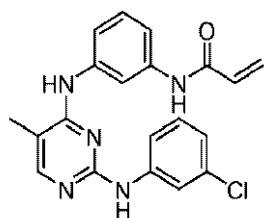
30



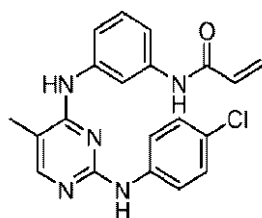
【 2 2 1 7】

40

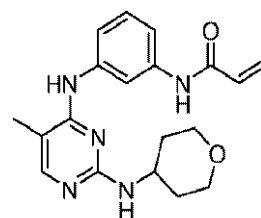
【化 7 2 9】



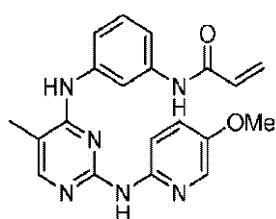
I-14



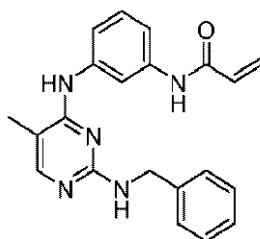
I-15



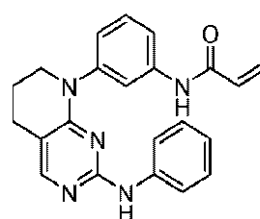
I-16



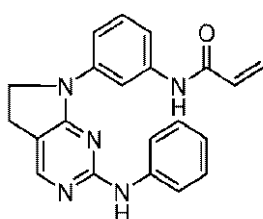
I-17



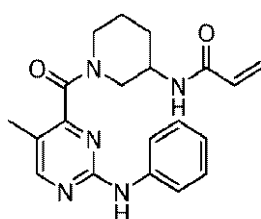
I-18



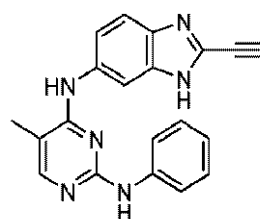
I-19



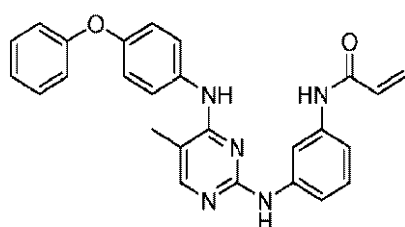
I-20



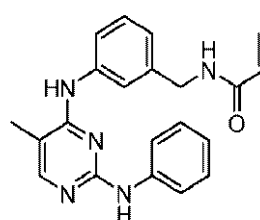
I-21



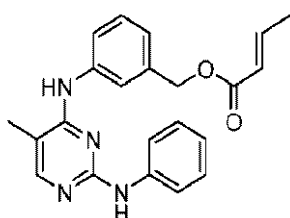
I-22



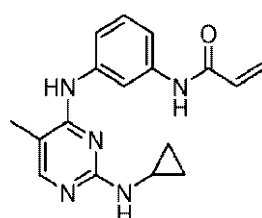
I-23



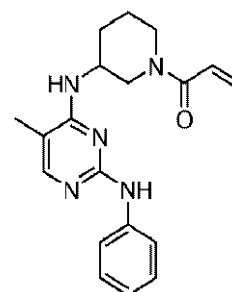
I-24



I-25



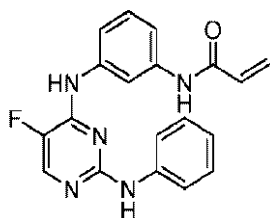
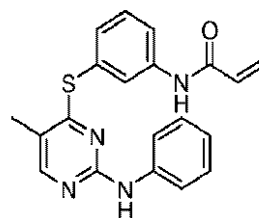
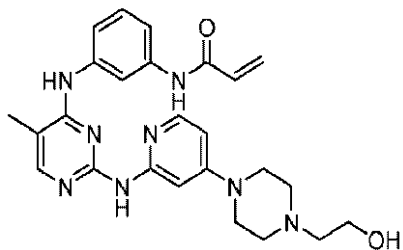
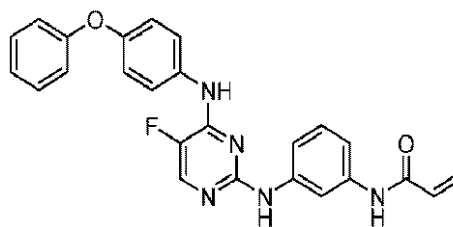
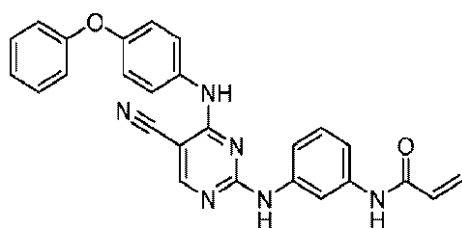
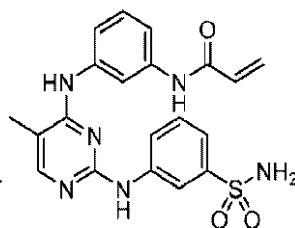
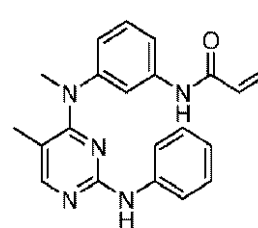
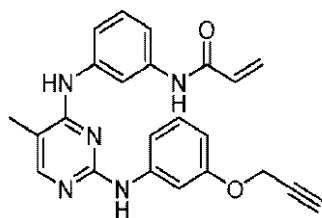
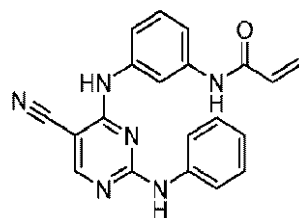
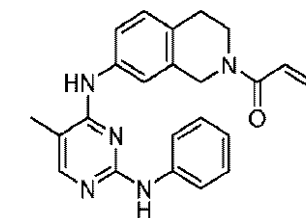
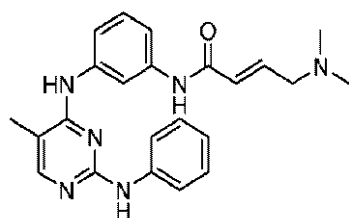
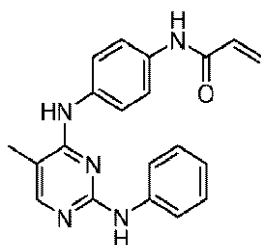
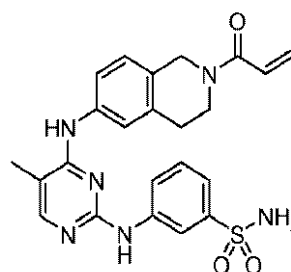
I-26



I-27

【 2 2 1 8 】

【化 7 3 0】

**I-28****I-29****I-30****I-31****I-32****I-33****I-34****I-35****I-36****I-37****I-38****I-39****I-40**

【 2 2 1 9 】

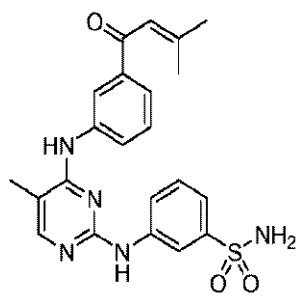
10

20

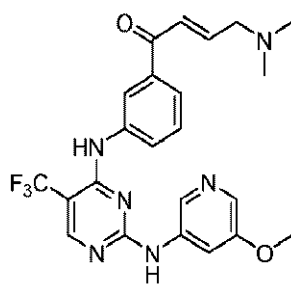
30

40

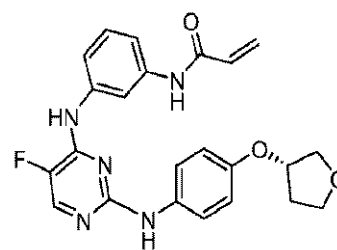
【化 7 3 1】



I-41

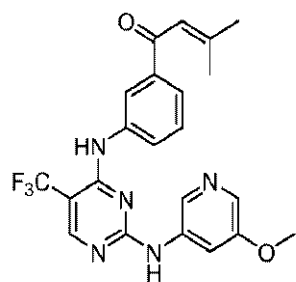


I-42

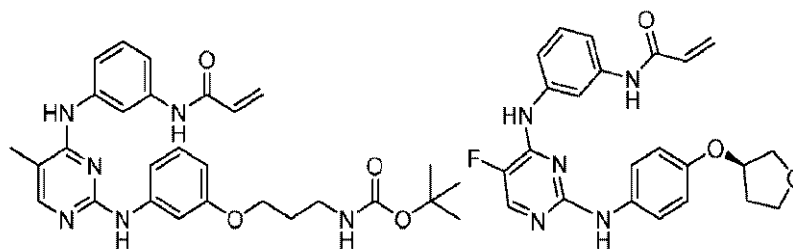


I-43

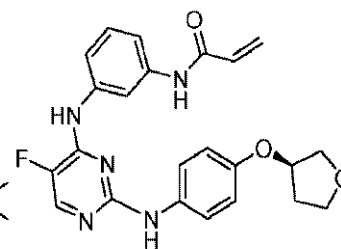
10



I-44

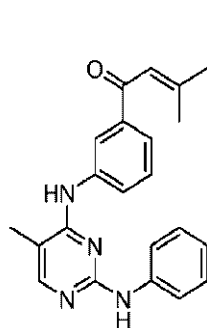


I-45

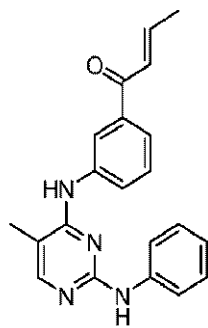


I-46

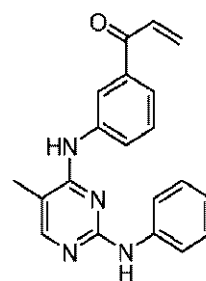
20



I-47

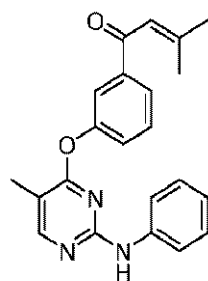


I-48

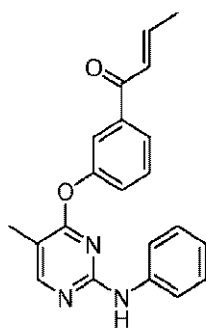


I-49

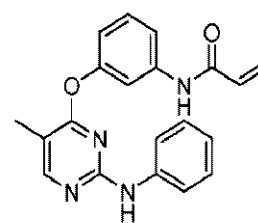
30



I-50



I-51

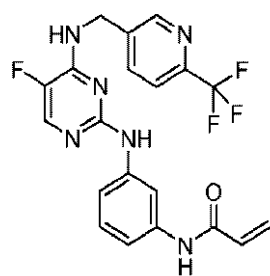


I-52

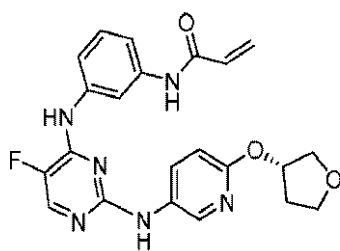
40

【 2 2 2 0】

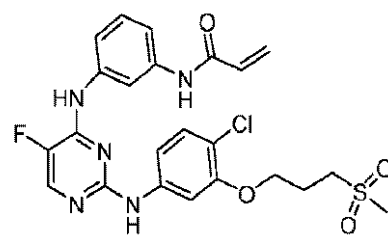
【化 7 3 2】



I-53

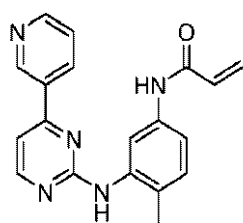


I-54

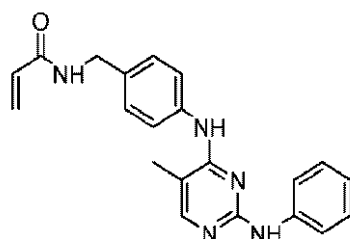


I-55

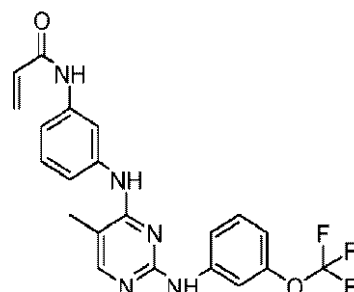
10



I-56

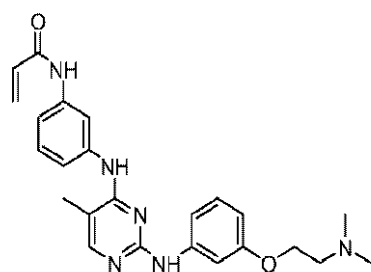


I-57

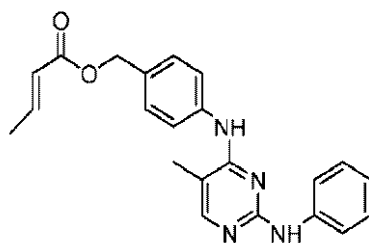


I-58

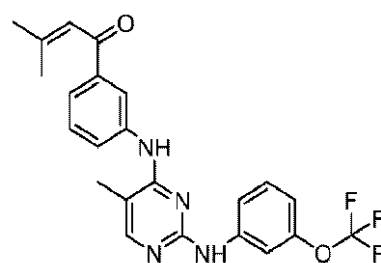
20



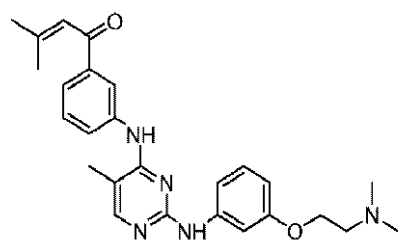
I-59



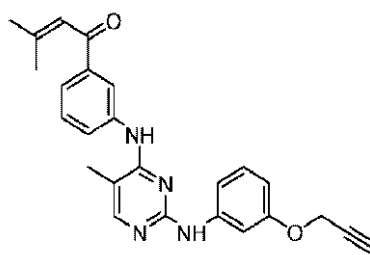
I-60



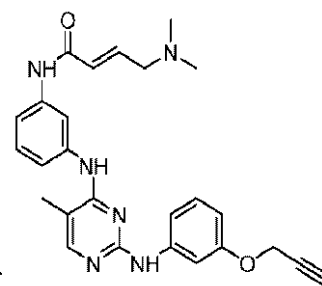
I-61



I-62



I-63

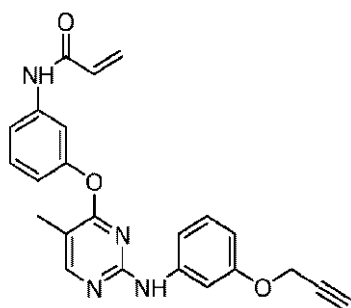


I-64

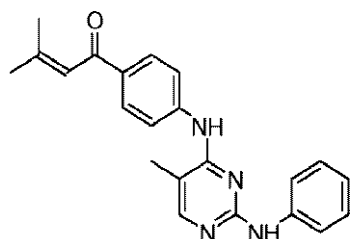
30

【 2 2 2 1 】

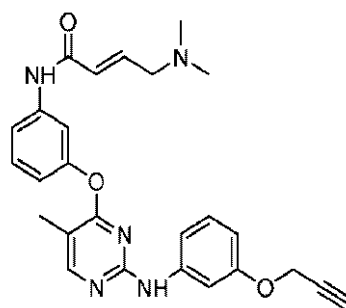
【化 7 3 3】



I-65

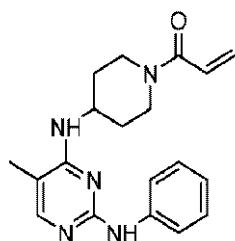


I-66

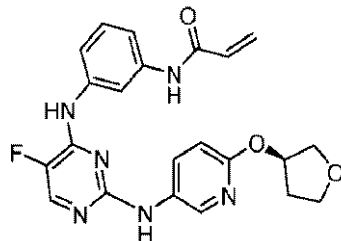


I-67

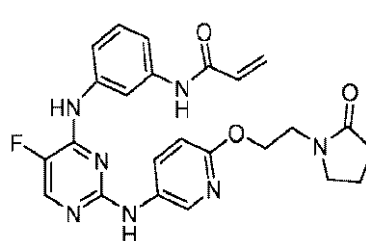
10



I-68

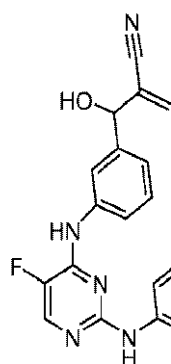


I-69

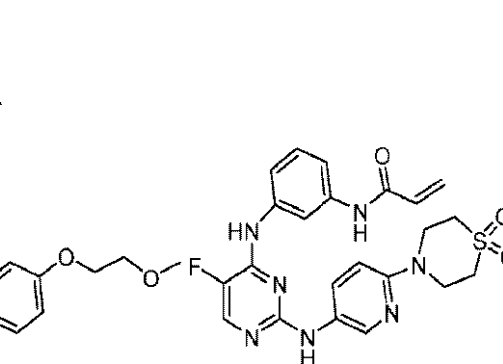


I-70

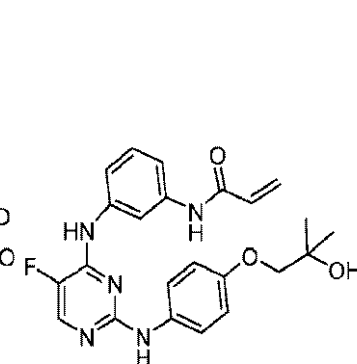
20



I-71

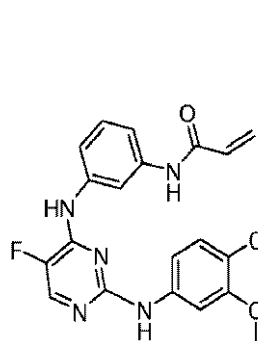


I-72

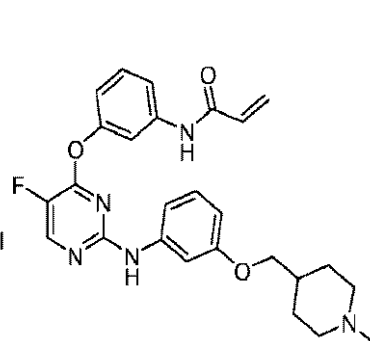


I-73

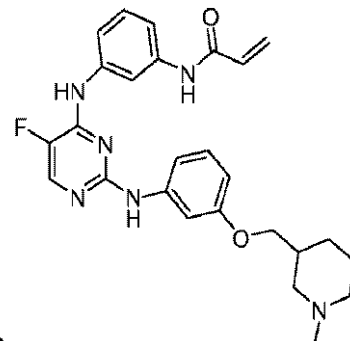
30



I-74



I-75

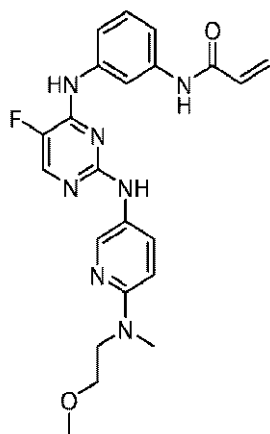


I-76

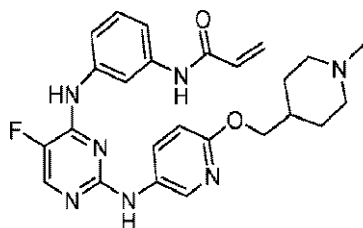
40

【 2 2 2 2 】

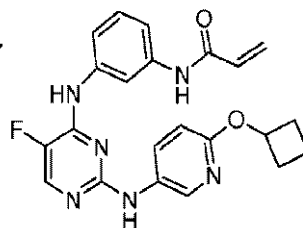
【化 7 3 4】



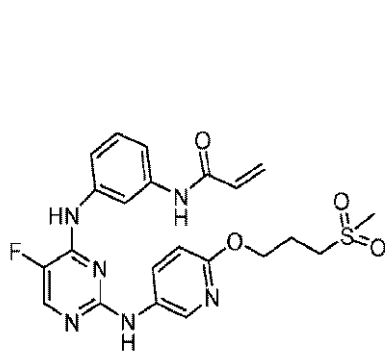
I-77



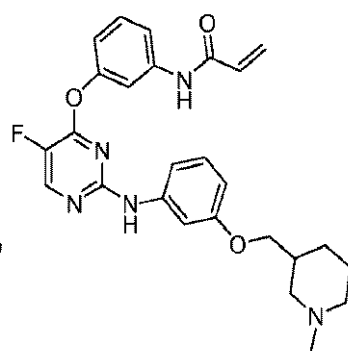
I-78



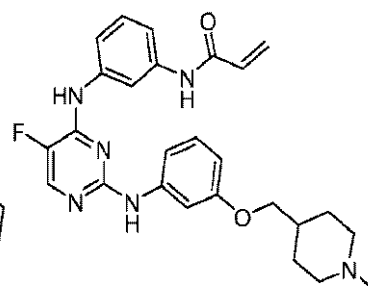
I-79



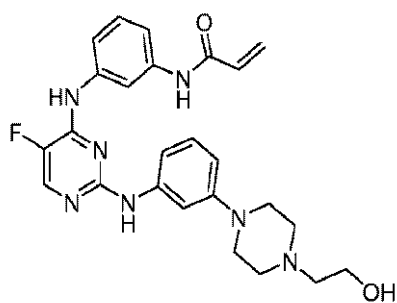
I-80



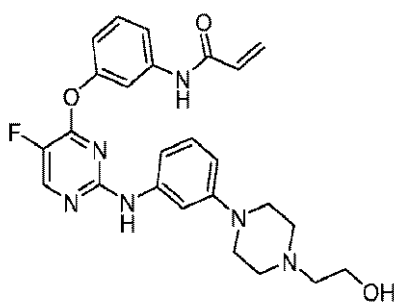
I-81



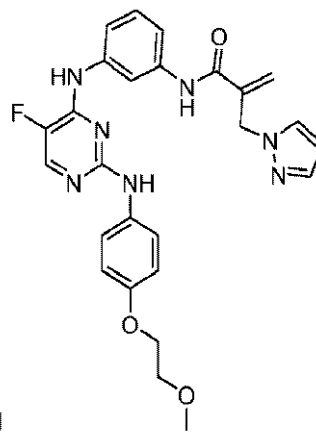
I-82



I-83



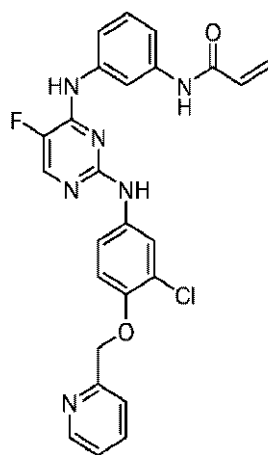
I-84



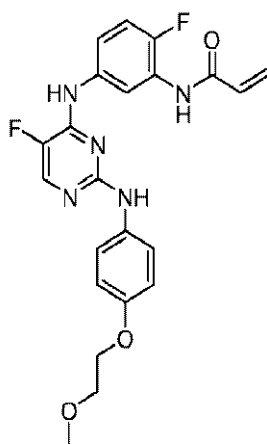
I-85

【 2 2 2 3 】

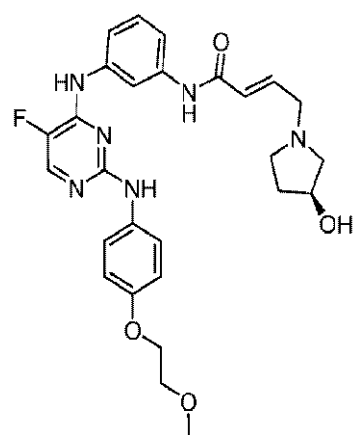
【化 7 3 5】



I-86

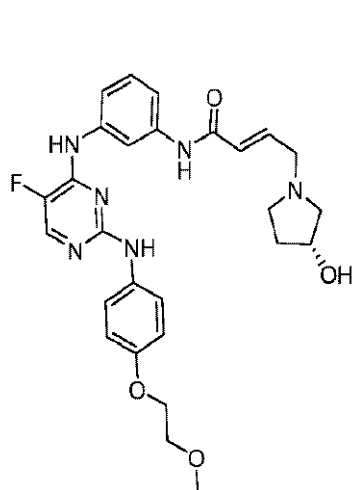


I-87

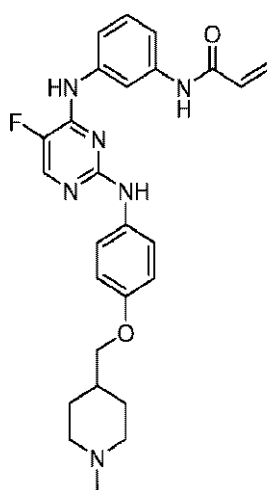


I-88

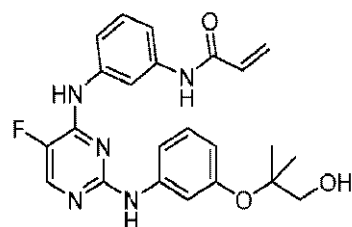
10



I-89

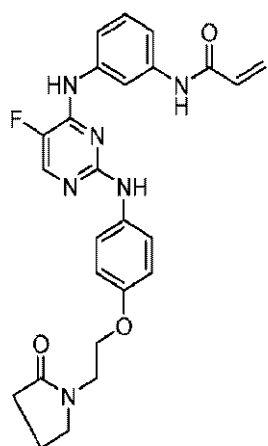


I-90

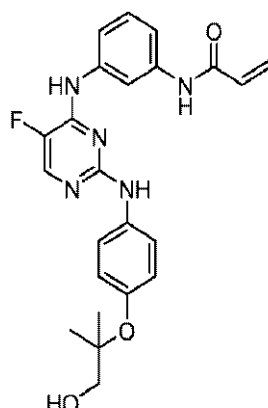


I-91

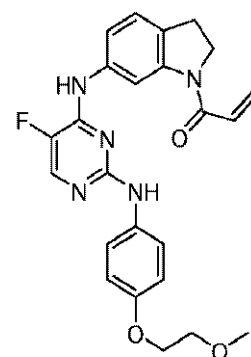
20



I-92



I-93



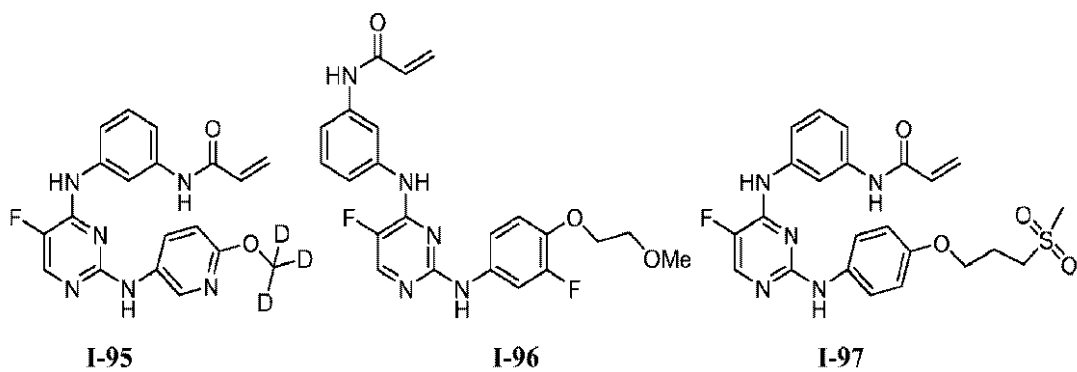
I-94

30

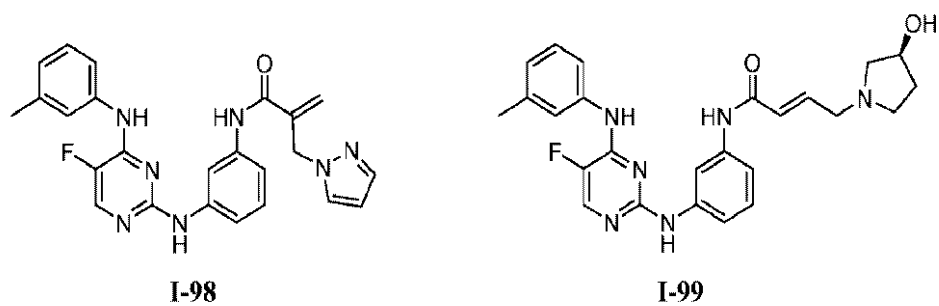
40

【 2 2 2 4 】

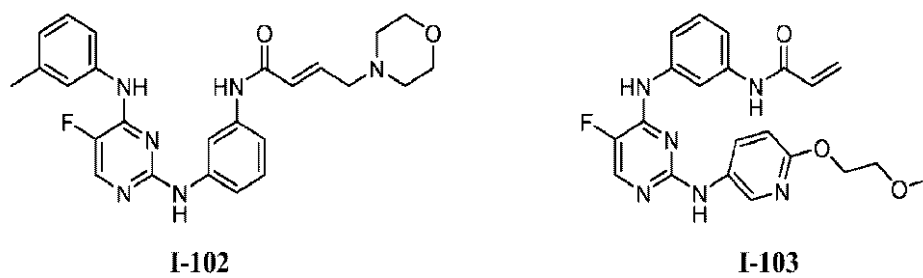
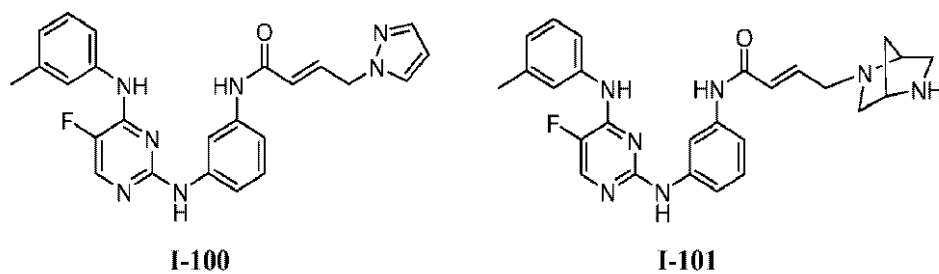
【化 7 3 6】



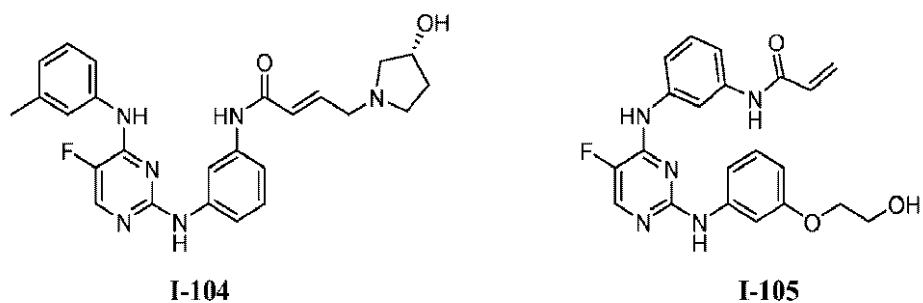
10



20



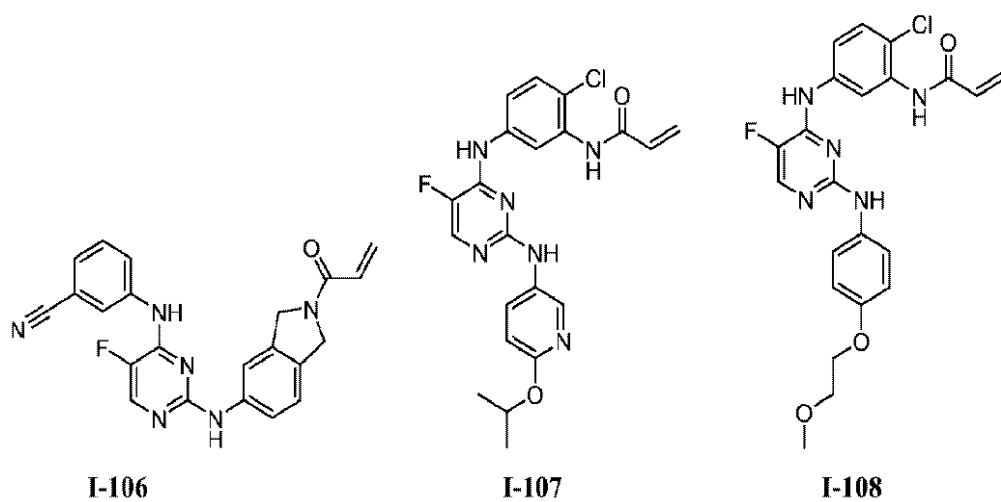
30



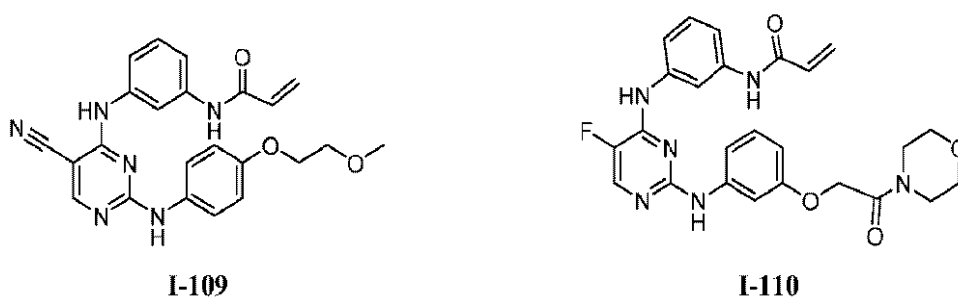
40

【 2 2 2 5 】

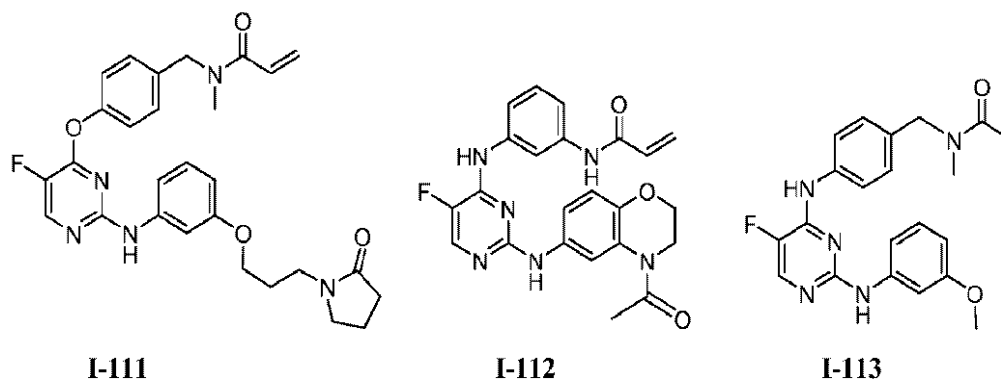
【化 7 3 7】



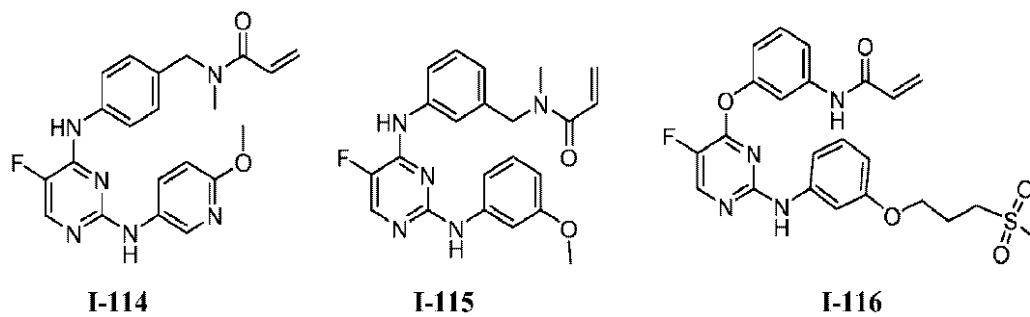
10



20



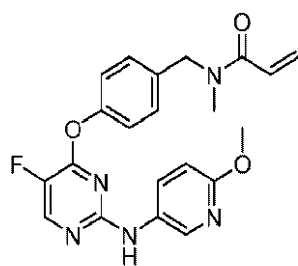
30



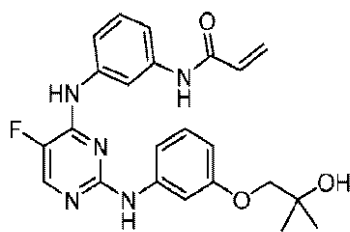
40

【 2 2 2 6】

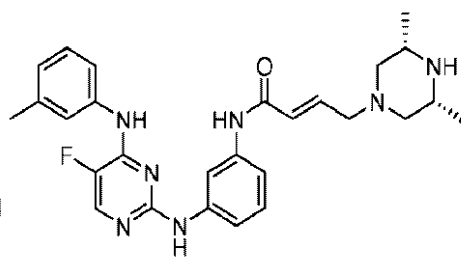
【化 7 3 8】



I-117

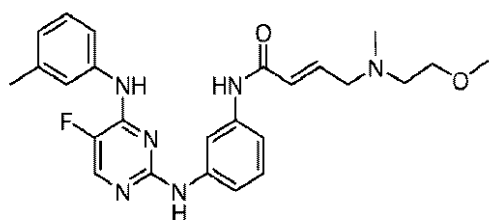


I-118

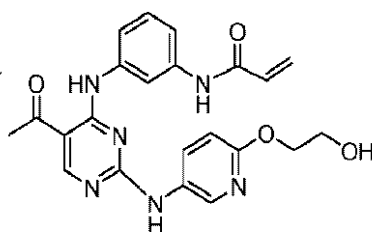


I-119

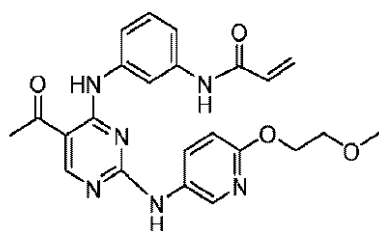
10



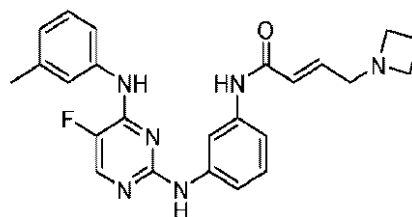
I-120



I-121

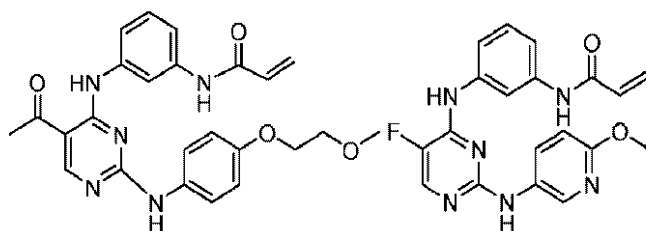


I-122

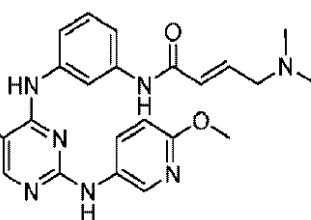


I-123

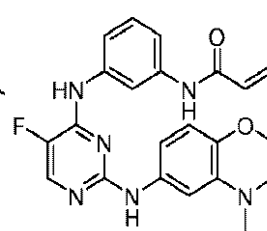
20



I-124



I-125

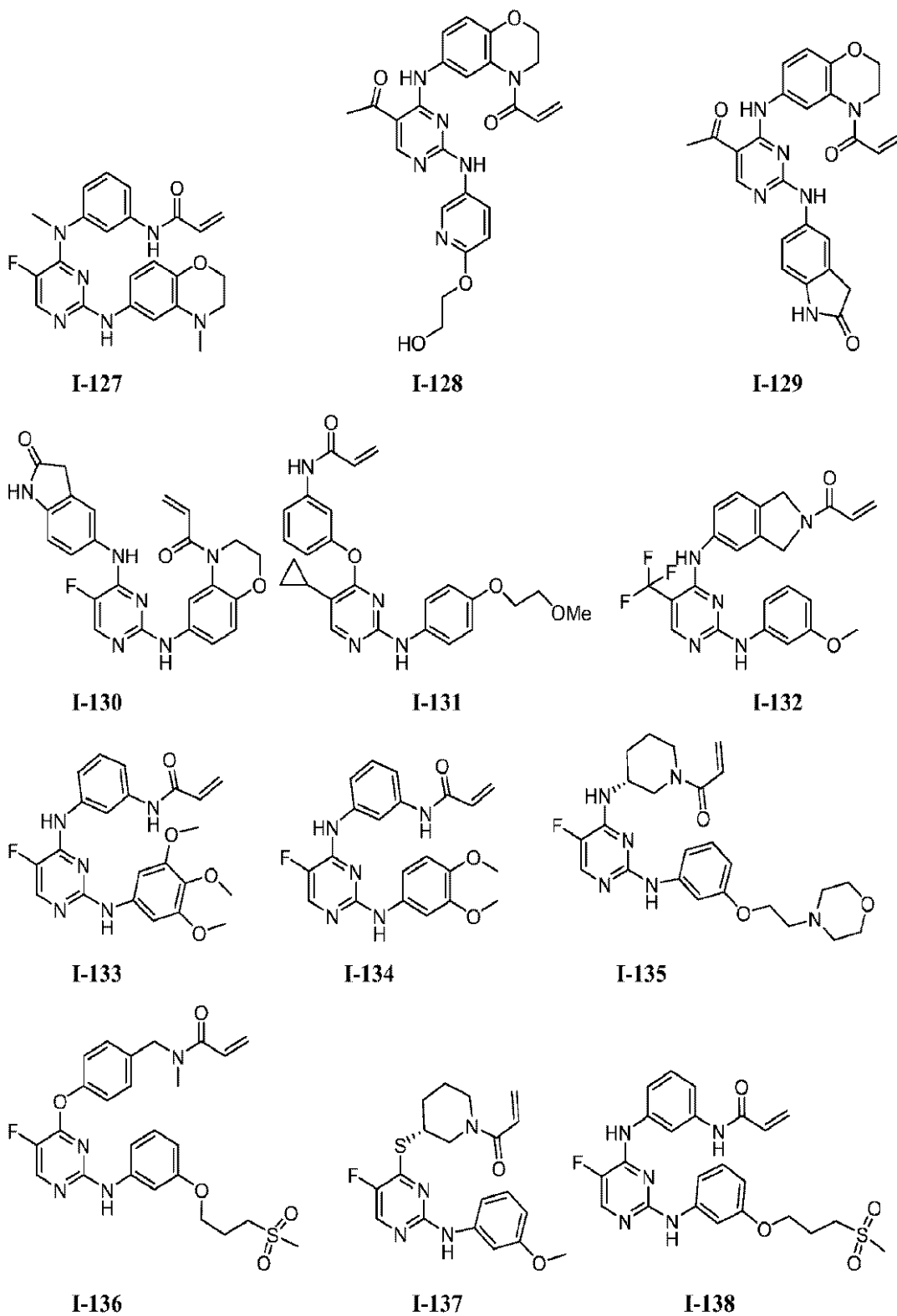


I-126

30

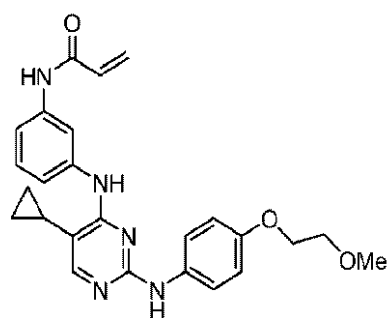
【 2 2 2 7 】

【化 7 3 9】

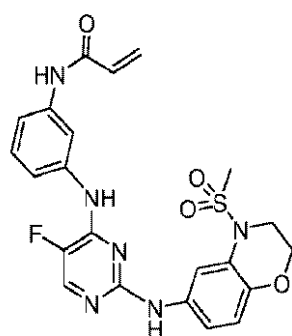


【 2 2 2 8 】

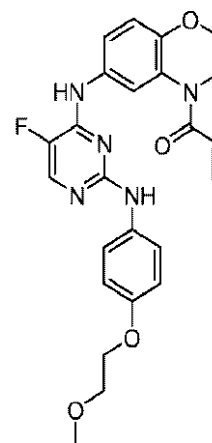
【化 7 4 0】



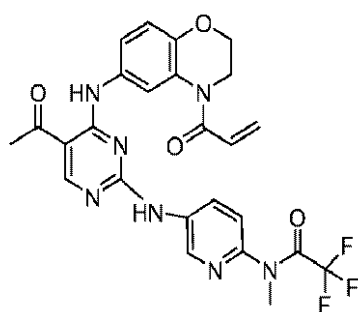
I-139



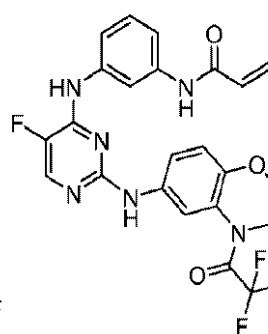
I-140



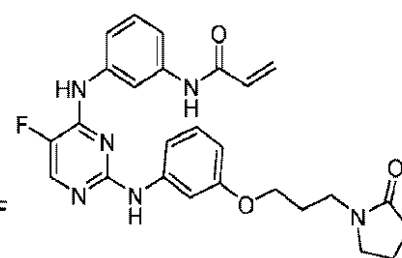
I-141



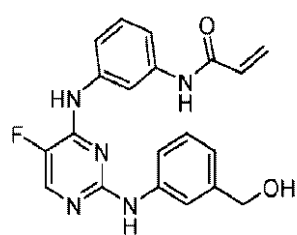
I-142



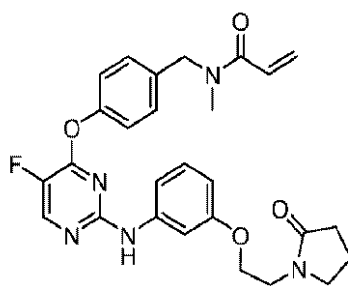
I-143



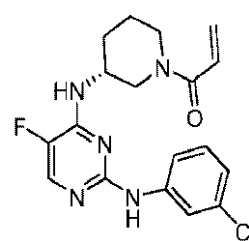
I-144



I-145



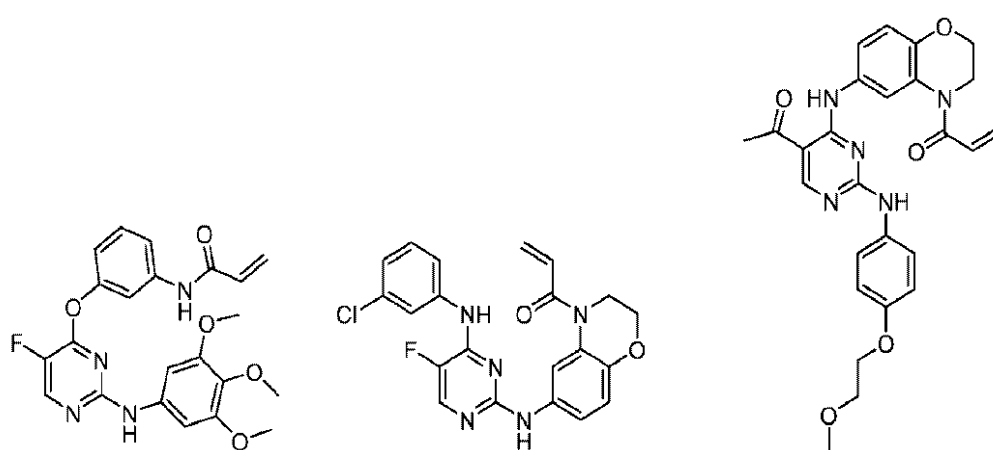
I-146



I-147

【 2 2 2 9】

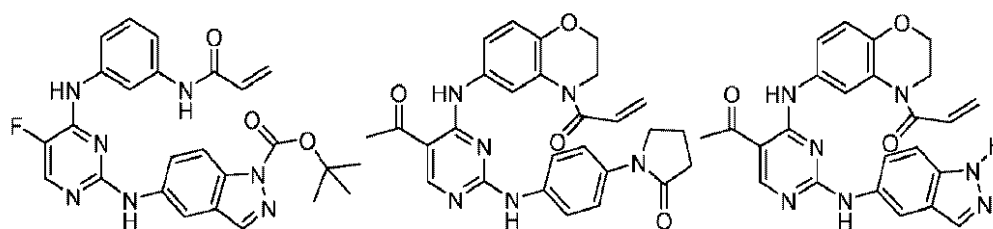
【化 7 4 1】



I-148

I-149

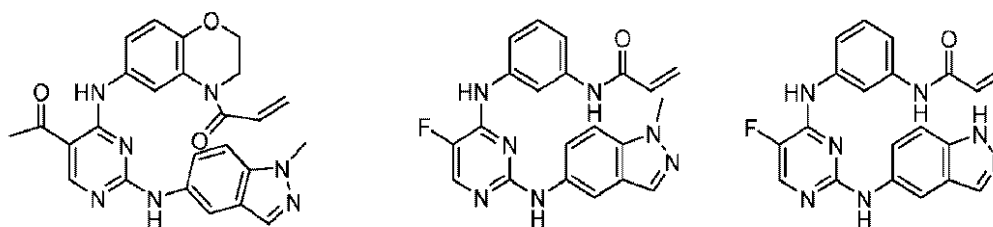
I-150



I-151

I-152

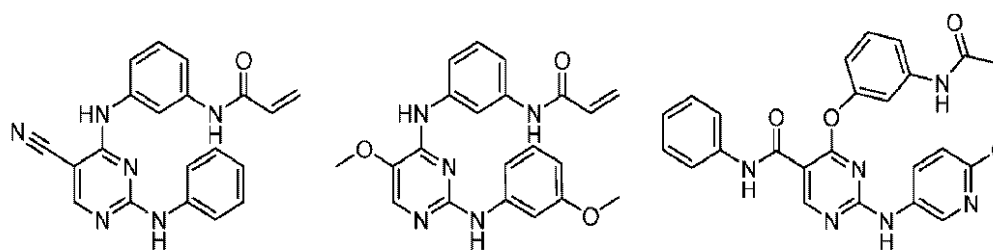
I-153



I-154

I-155

I-156



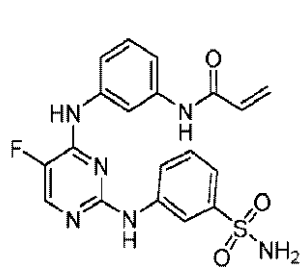
I-157

I-158

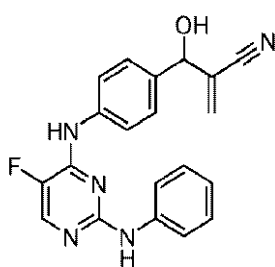
I-159

【 2 2 3 0】

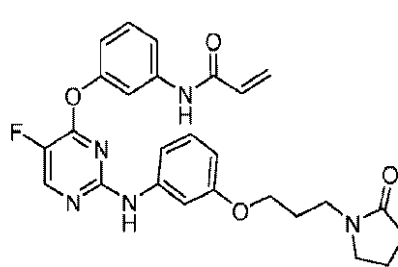
10



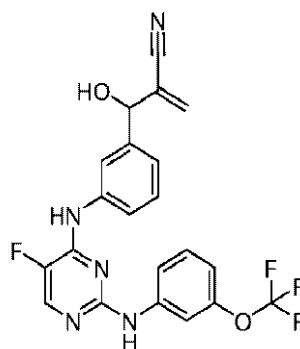
I-160



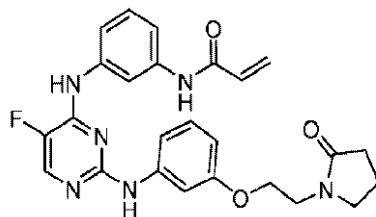
I-161



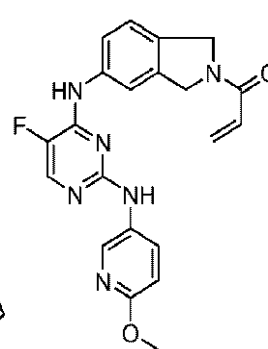
I-162



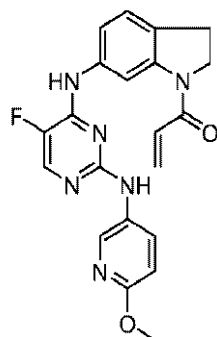
I-163



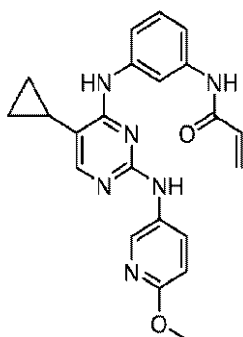
I-164



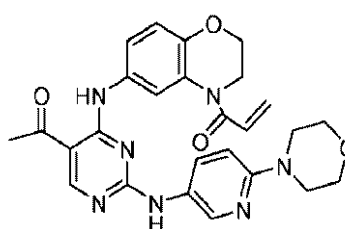
I-165



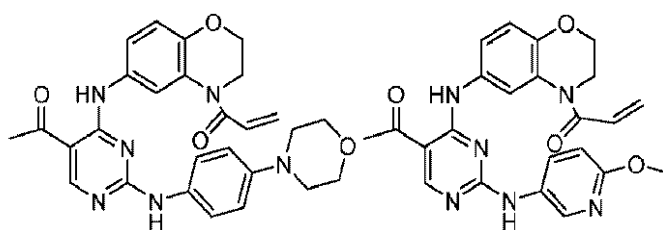
I-166



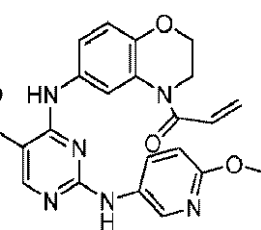
I-167



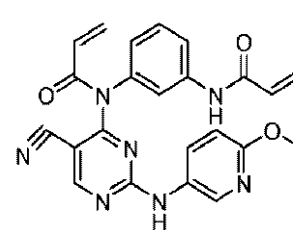
I-168



I-169



I-170



I-171

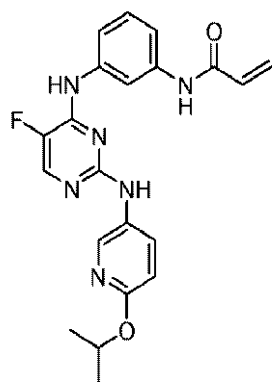
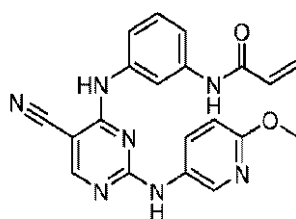
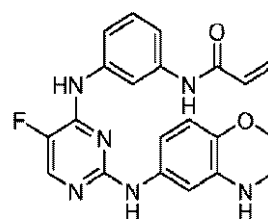
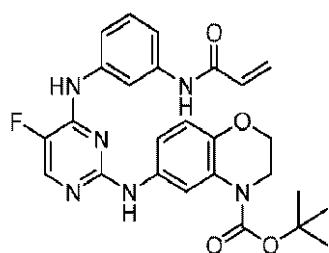
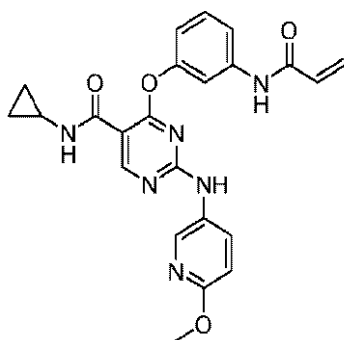
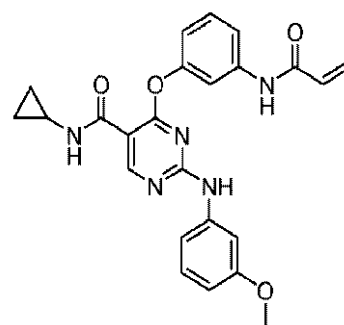
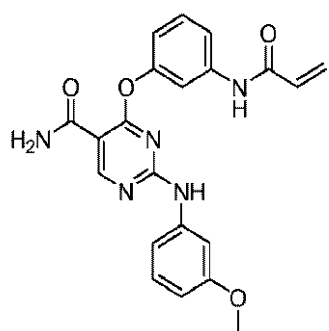
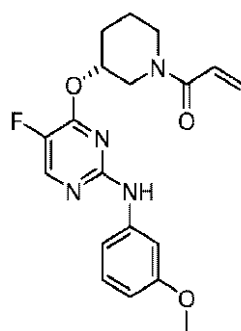
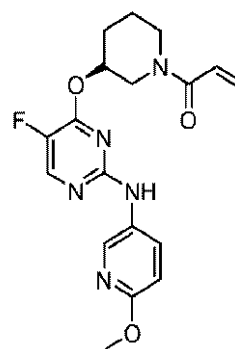
20

30

40

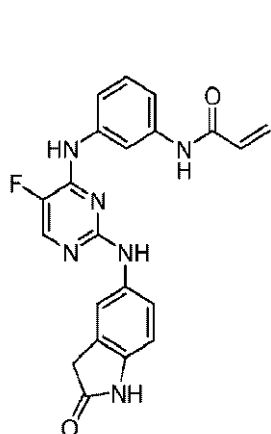
【 2 2 3 1 】

【化 7 4 3】

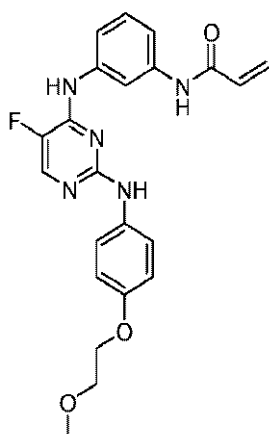
**I-172****I-173****I-174****I-175****I-176****I-177****I-178****I-179****I-180**

【 2 2 3 2 】

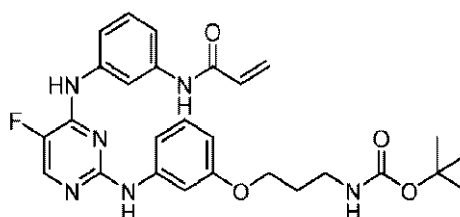
10



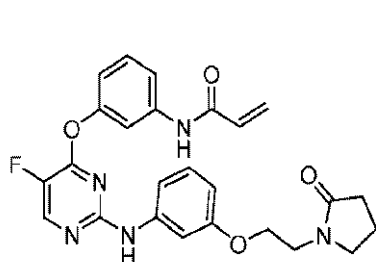
I-181



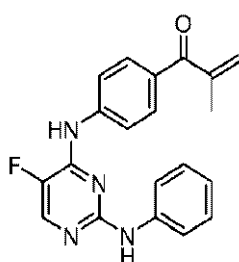
I-182



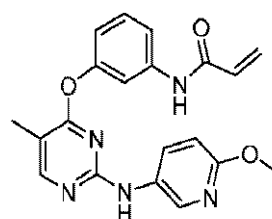
I-183



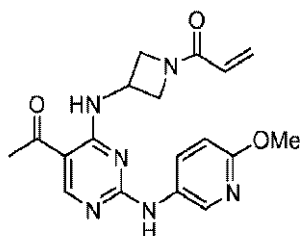
I-184



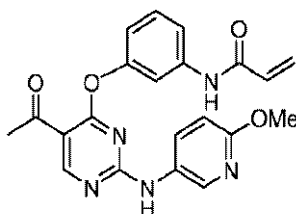
I-185



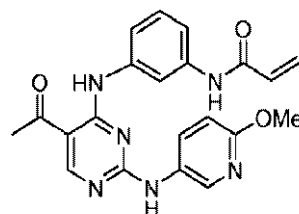
I-186



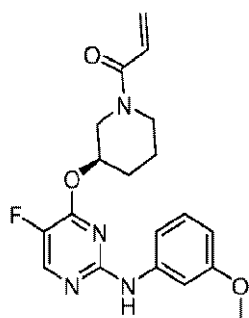
I-187



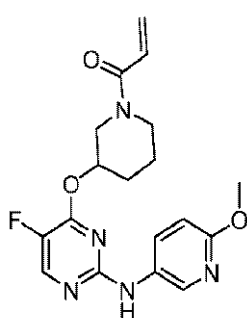
I-188



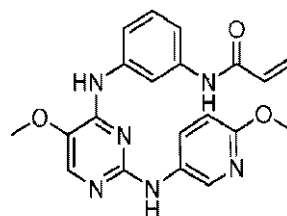
I-189



I-190



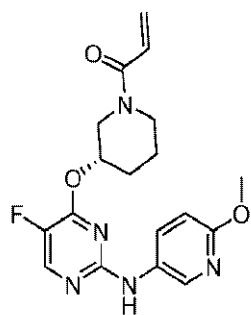
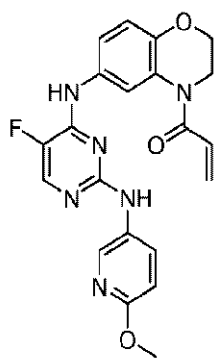
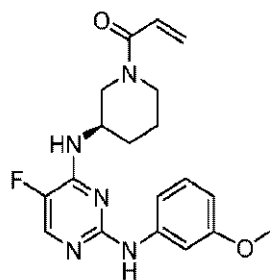
I-191



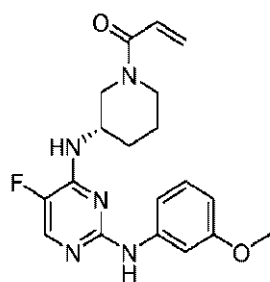
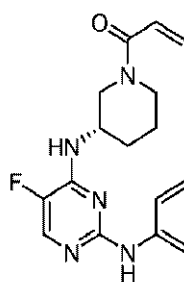
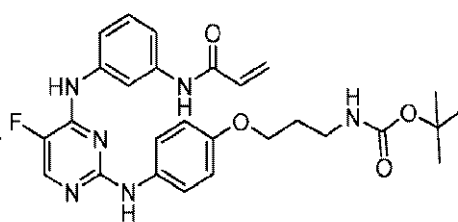
I-192

40

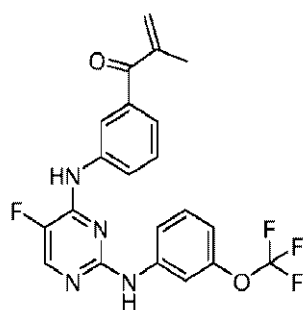
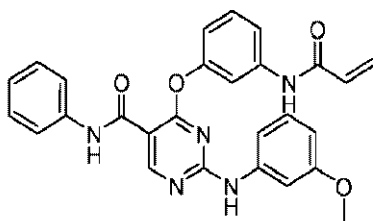
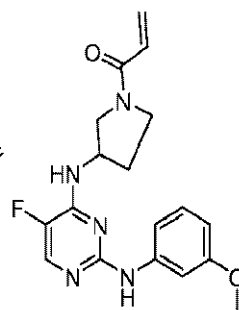
【化 7 4 5】

**I-193****I-194****I-195**

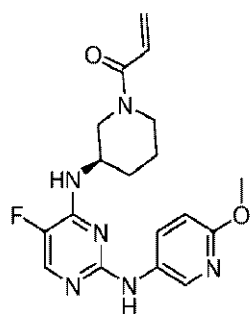
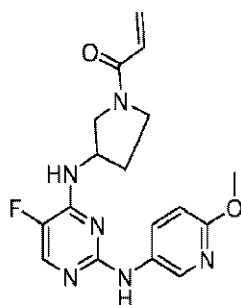
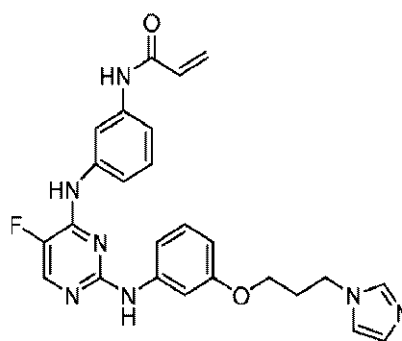
10

**I-196****I-197****I-198**

20

**I-199****I-200****I-201**

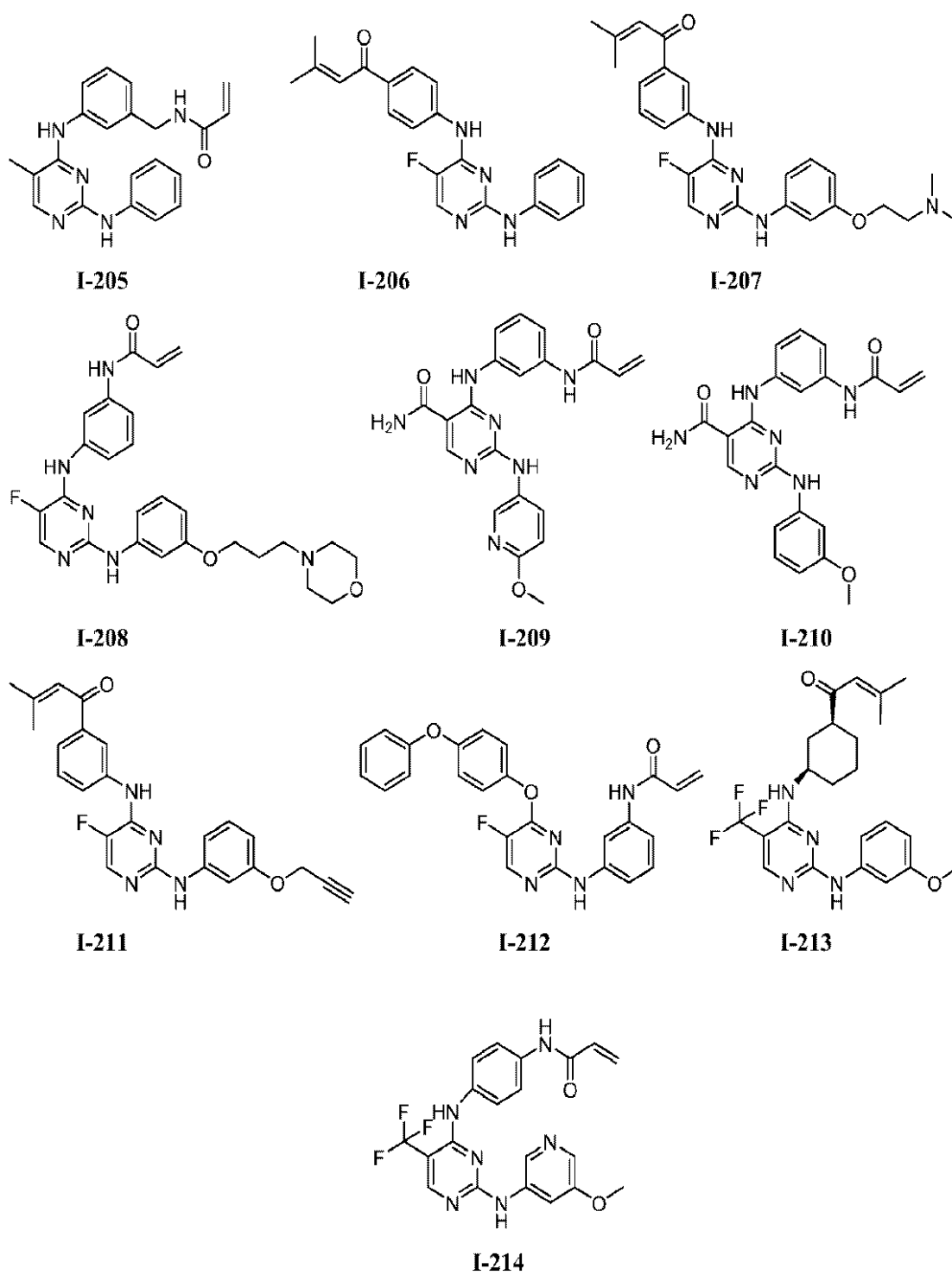
30

**I-202****I-203****I-204**

40

【 2 2 3 4 】

【化 7 4 6】



10

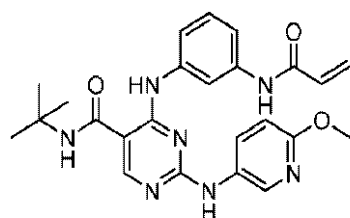
20

30

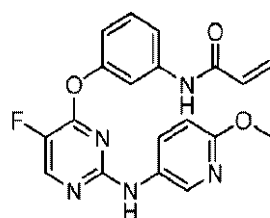
40

【 2 2 3 5】

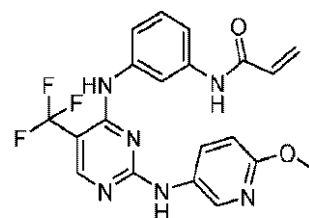
【化 7 4 7】



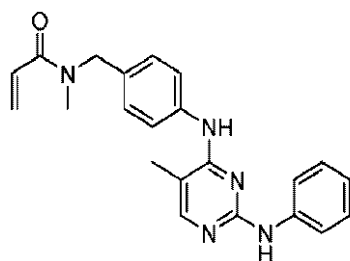
I-216



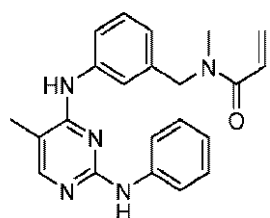
I-217



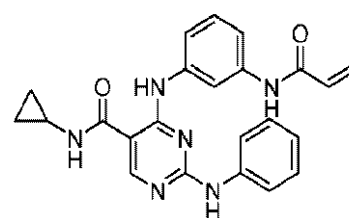
I-218



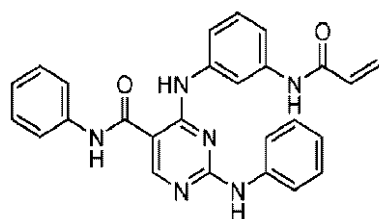
I-219



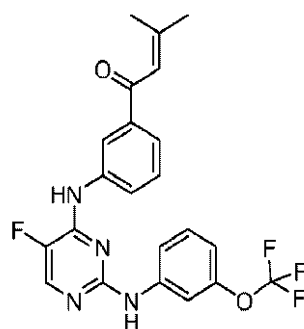
I-220



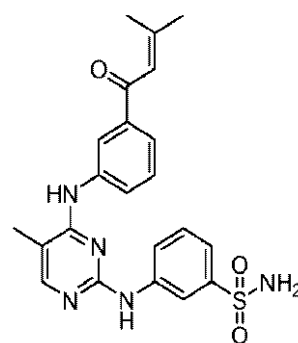
I-221



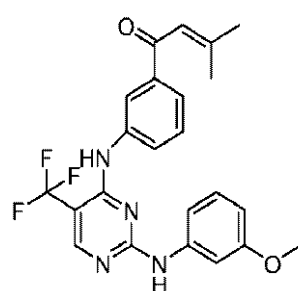
I-222



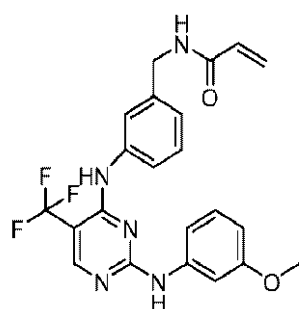
I-223



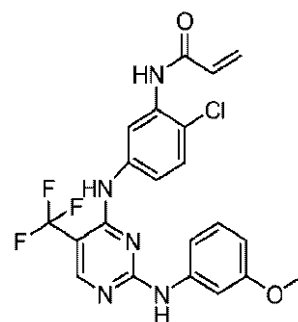
I-224



I-225



I-226



I-227

【 2 2 3 6】

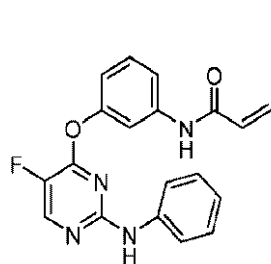
10

20

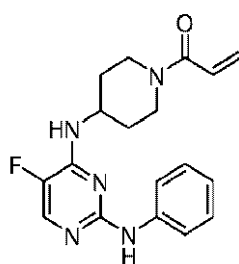
30

40

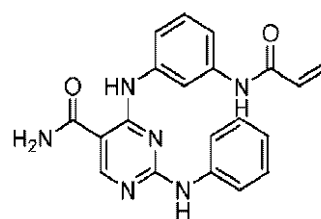
【化 7 4 8】



I-228

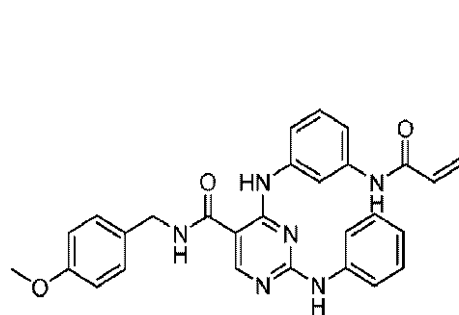


I-229

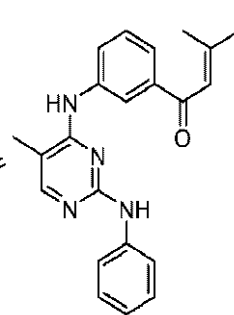


I-230

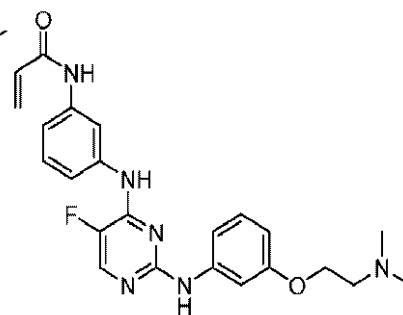
10



I-231

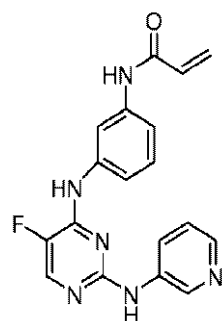


I-232

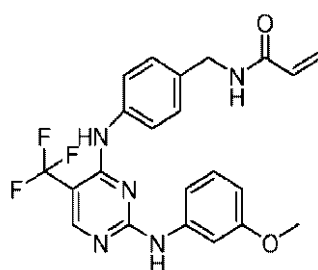


I-233

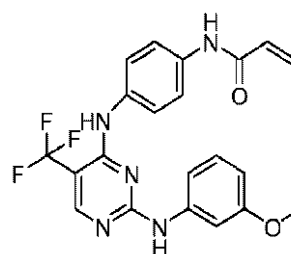
20



I-234

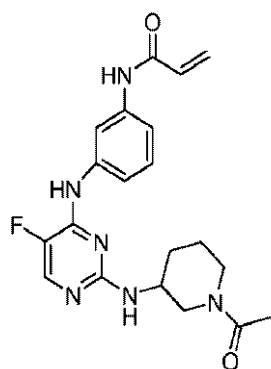


I-235

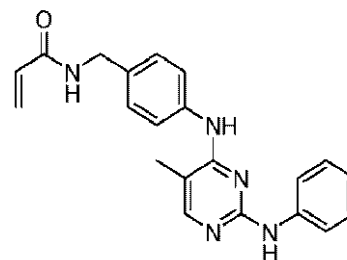


I-236

30



I-238

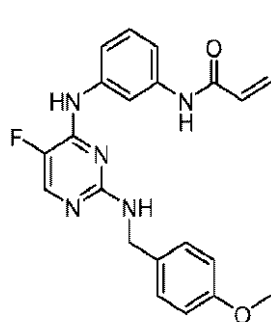
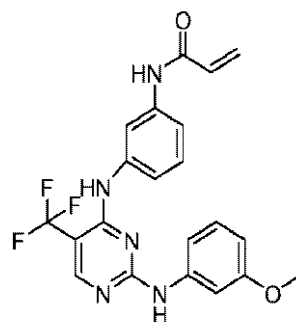


I-240

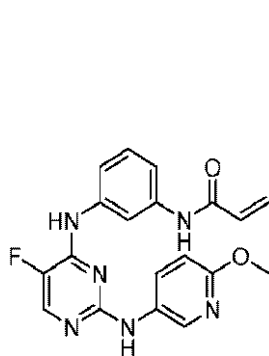
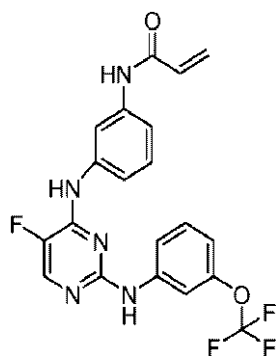
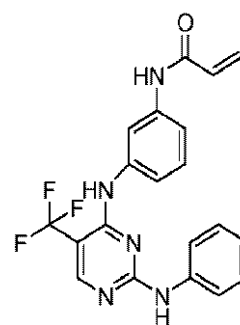
40

【 2 2 3 7 】

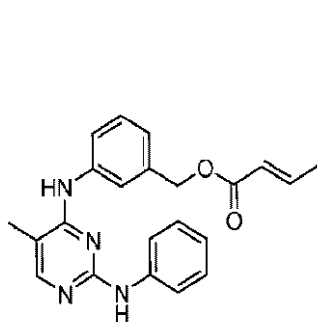
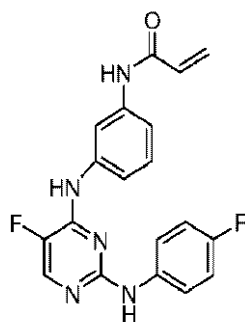
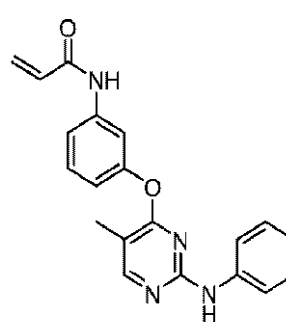
【化 7 4 9】

**I-241****I-242**

10

**I-243****I-244****I-245**

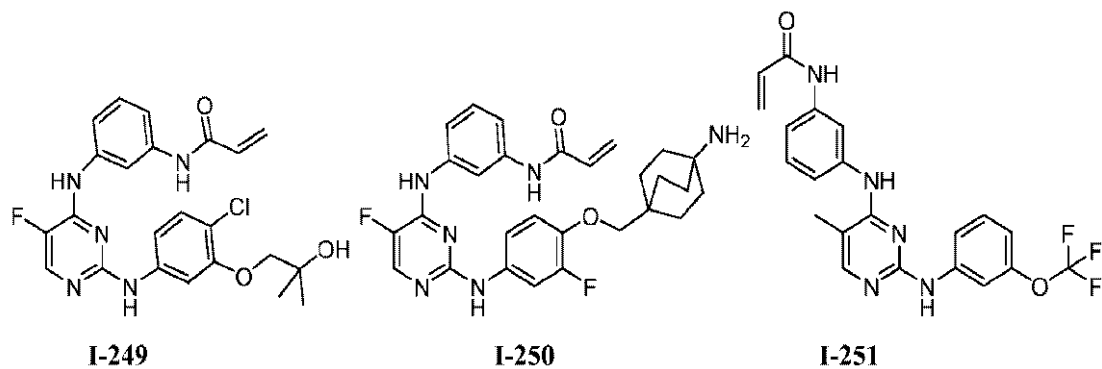
20

**I-246****I-247****I-248**

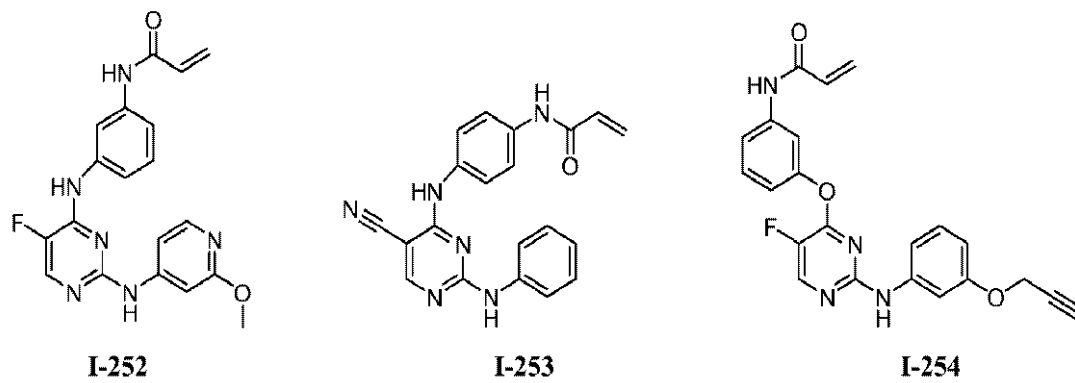
30

【 2 2 3 8 】

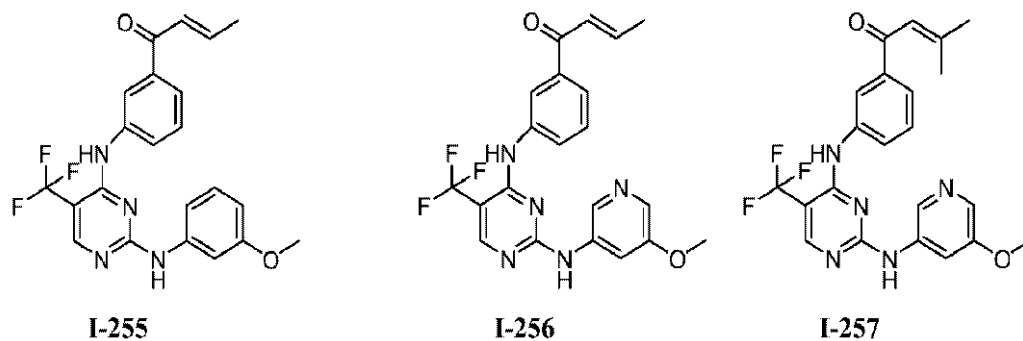
【化 7 5 0】



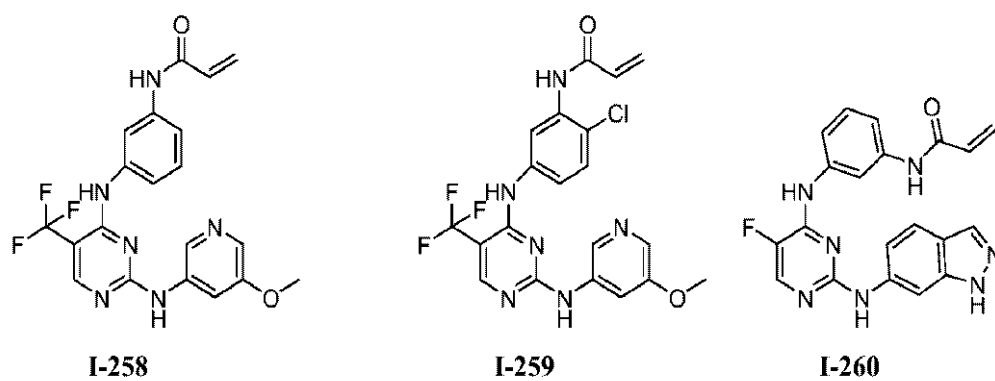
10



20



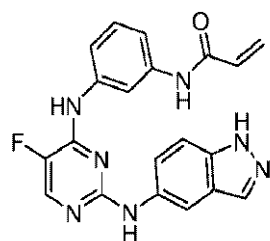
30



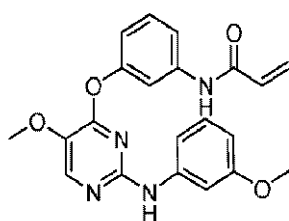
40

【 2 2 3 9】

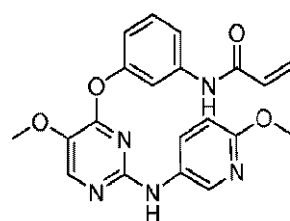
【化 7 5 1】



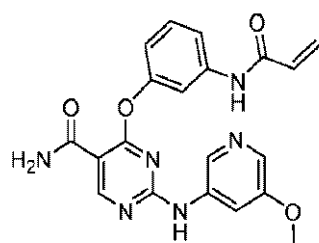
I-261



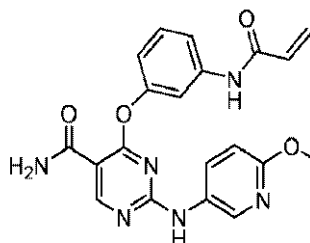
I-262



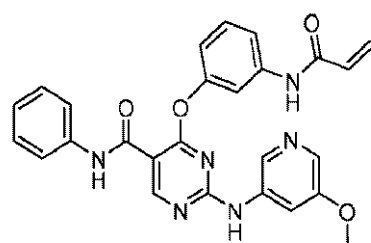
I-263



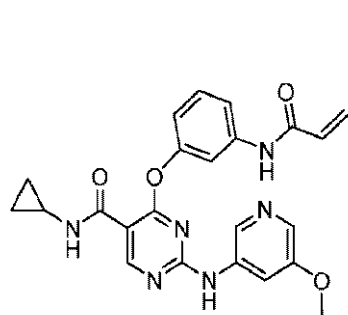
I-264



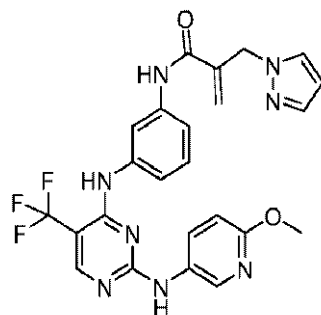
I-265



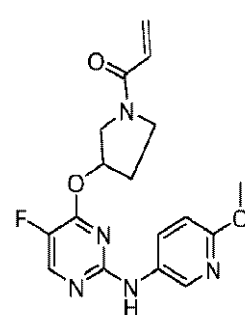
I-266



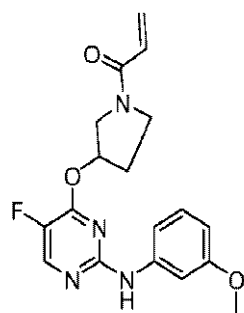
I-267



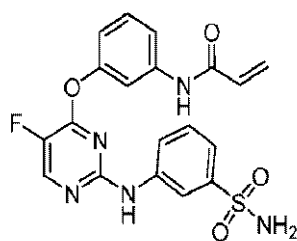
I-268



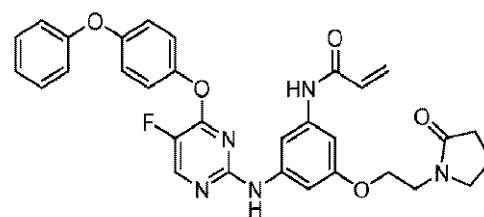
I-269



I-270



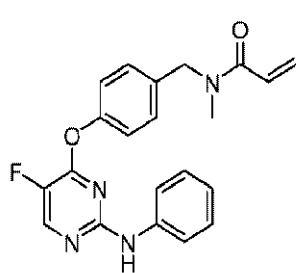
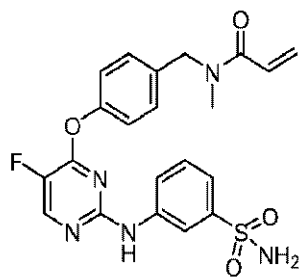
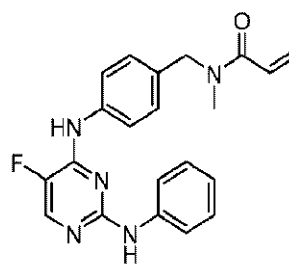
I-271



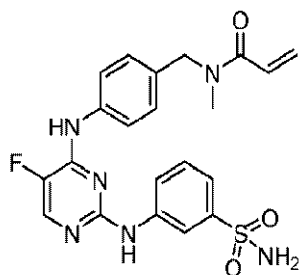
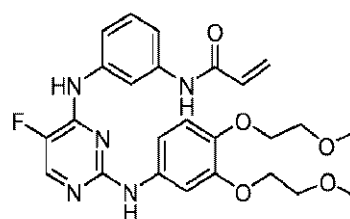
I-272

【 2 2 4 0 】

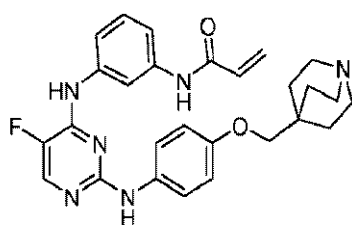
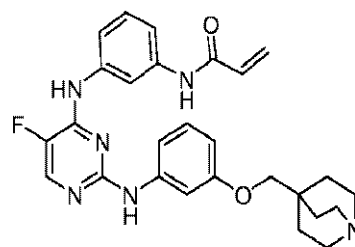
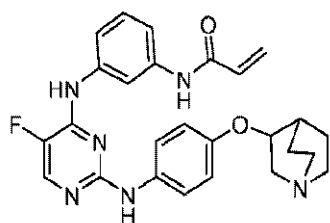
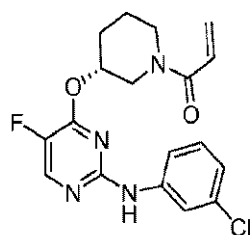
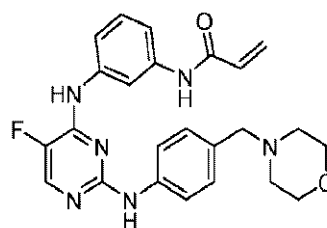
【化 7 5 2】

**I-273****I-274****I-275**

10

**I-276****I-277**

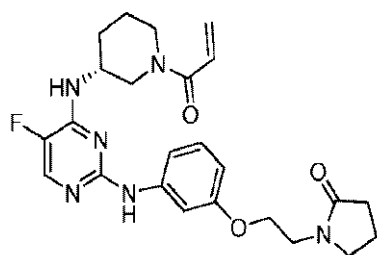
20

**I-278****I-279****I-280****I-281****I-282**

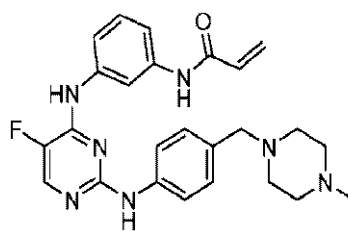
30

【 2 2 4 1 】

【化 7 5 3】

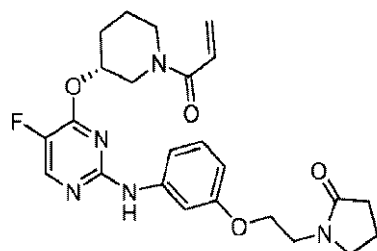


I-283

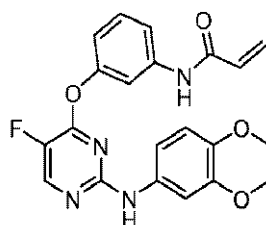


I-284

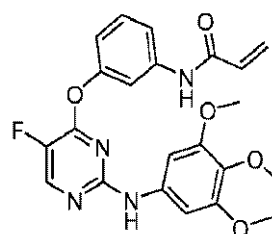
10



I-285

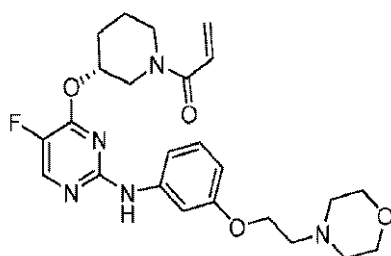


I-286

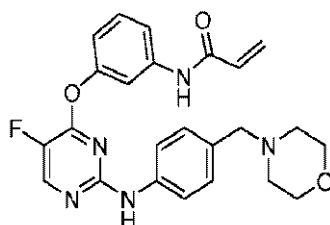


I-287

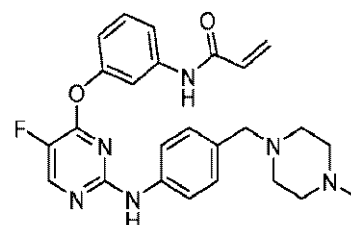
20



I-288

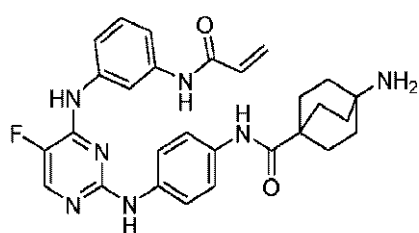


I-289

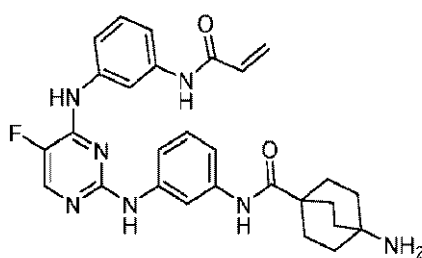


I-290

30



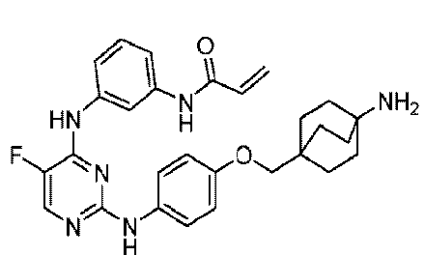
I-291



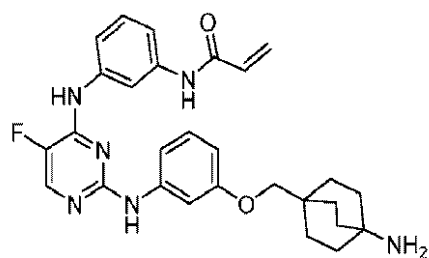
I-292

【 2 2 4 2】

【化 7 5 4】

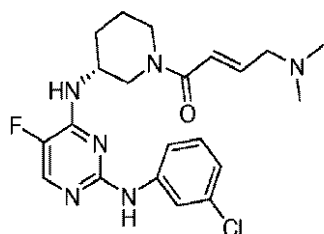


I-293

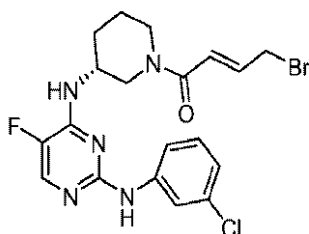


I-294

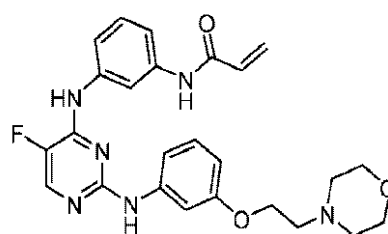
10



I-295

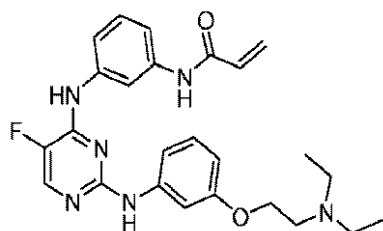


I-296

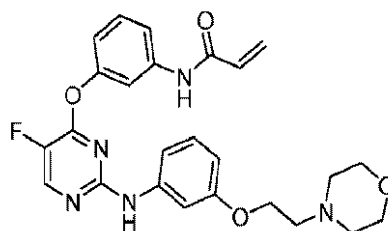


I-297

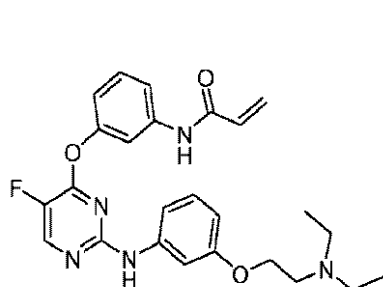
20



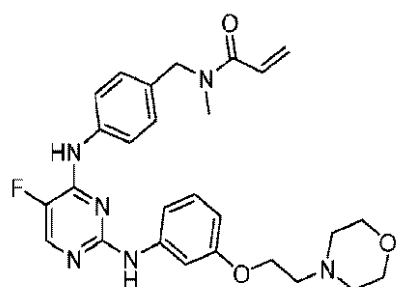
I-298



I-299



I-300

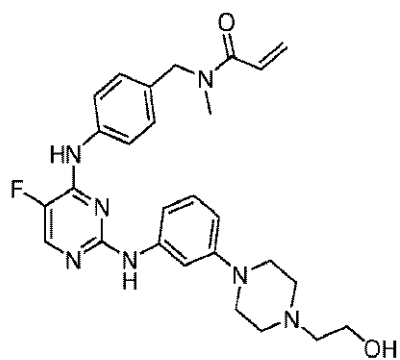


I-301

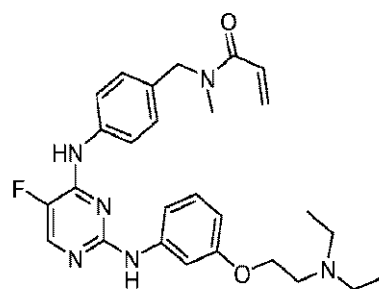
30

【 2 2 4 3】

【化 7 5 5】

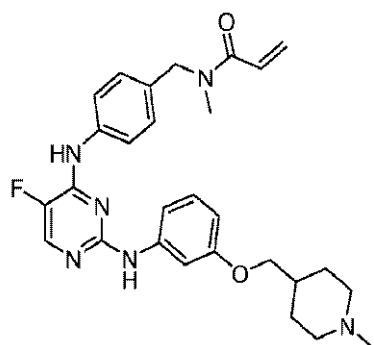


I-302

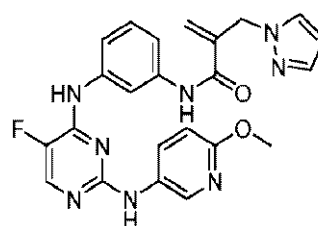


I-303

10

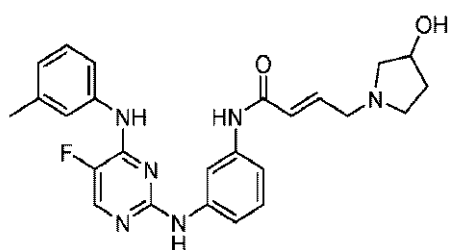


I-304

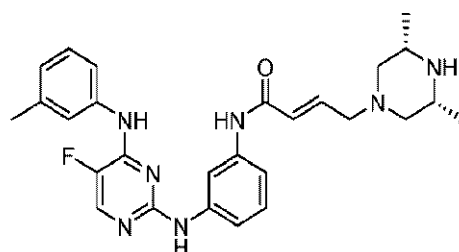


I-305

20

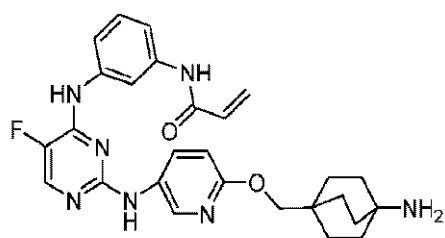


I-306

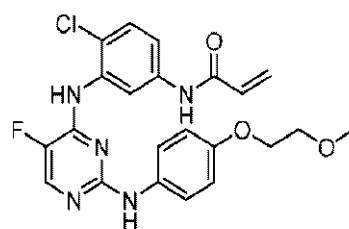


I-307

30



I-308

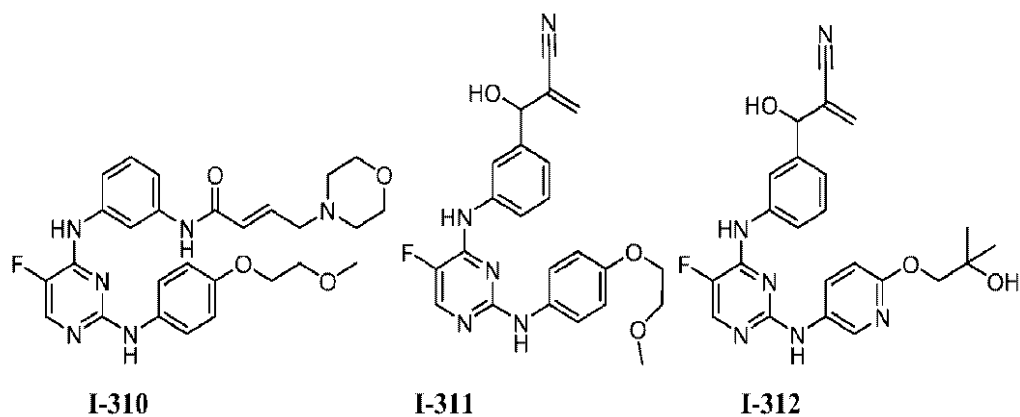


I-309

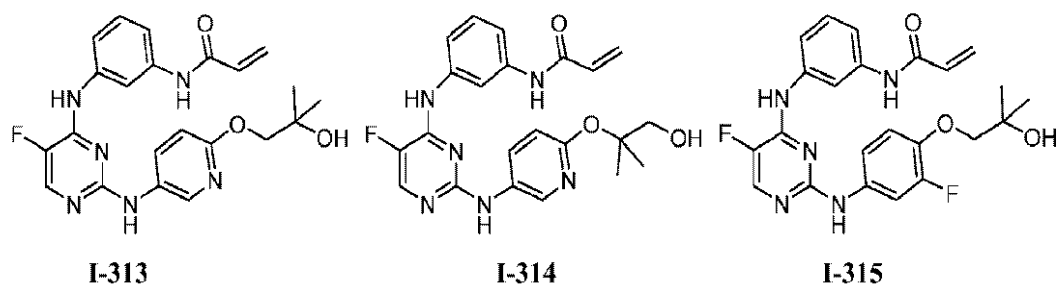
40

【 2 2 4 4】

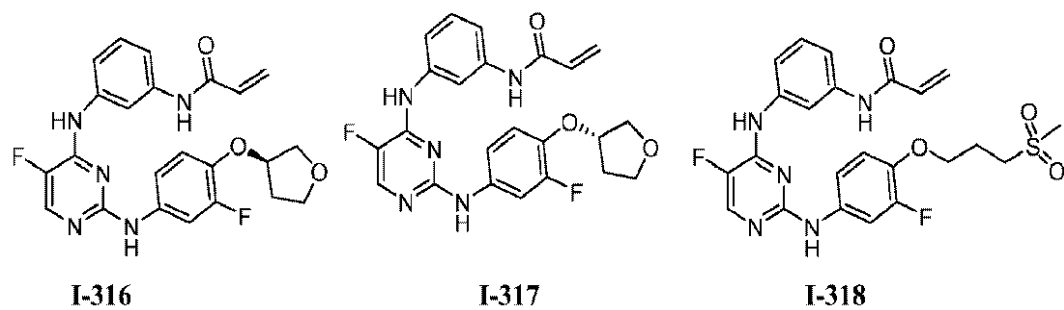
【化 7 5 6】



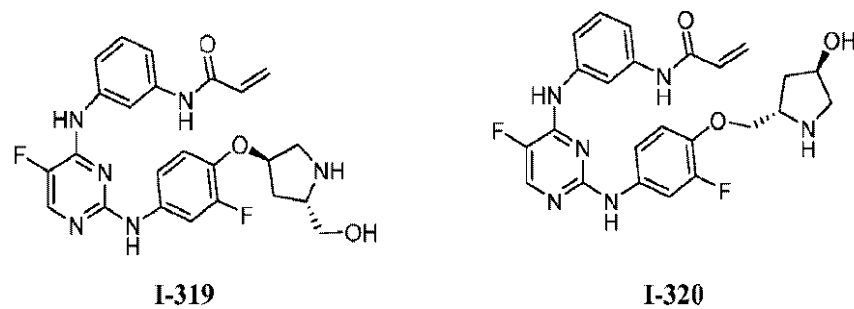
10



20

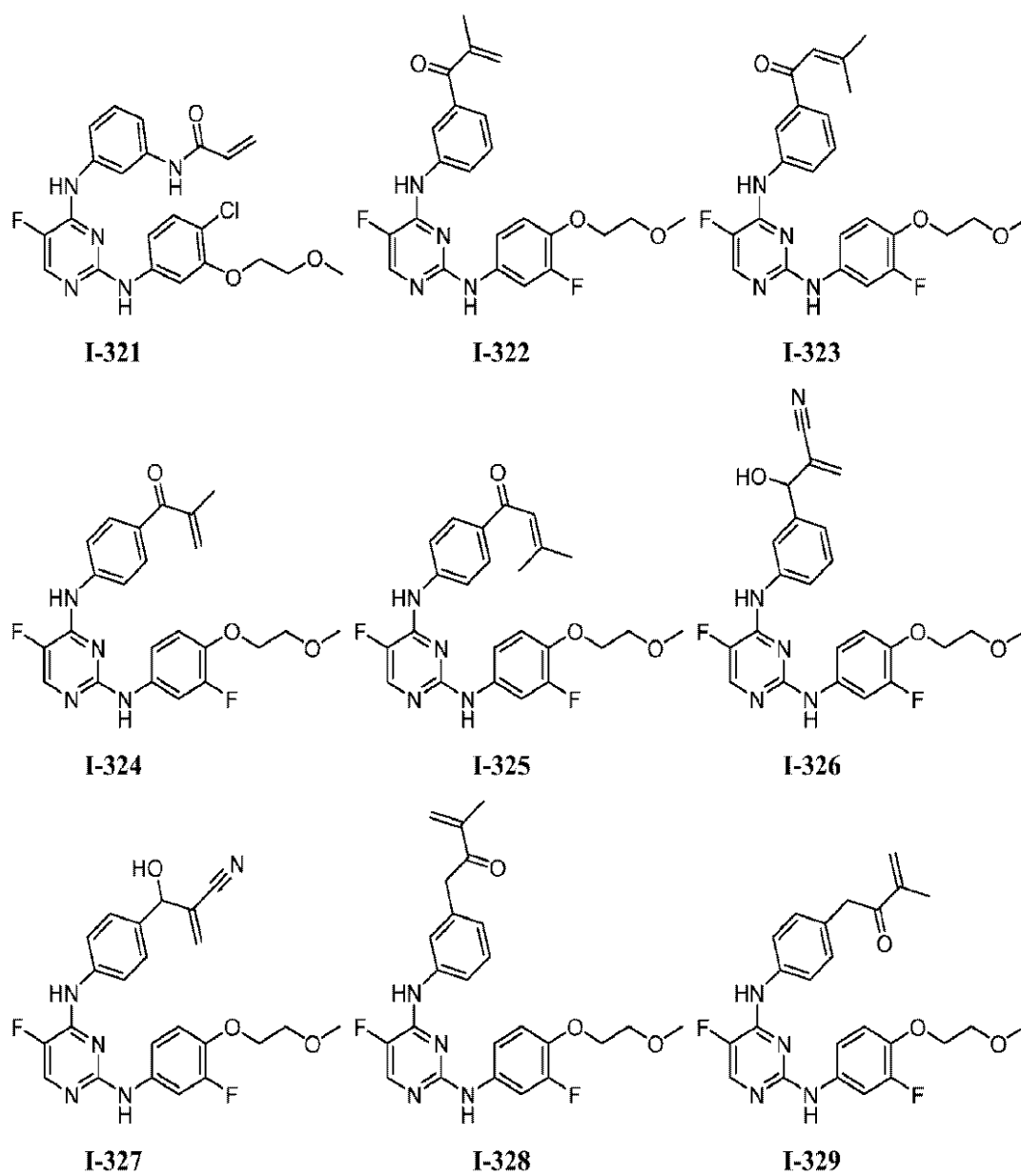


30



【 2 2 4 5】

【化 7 5 7】



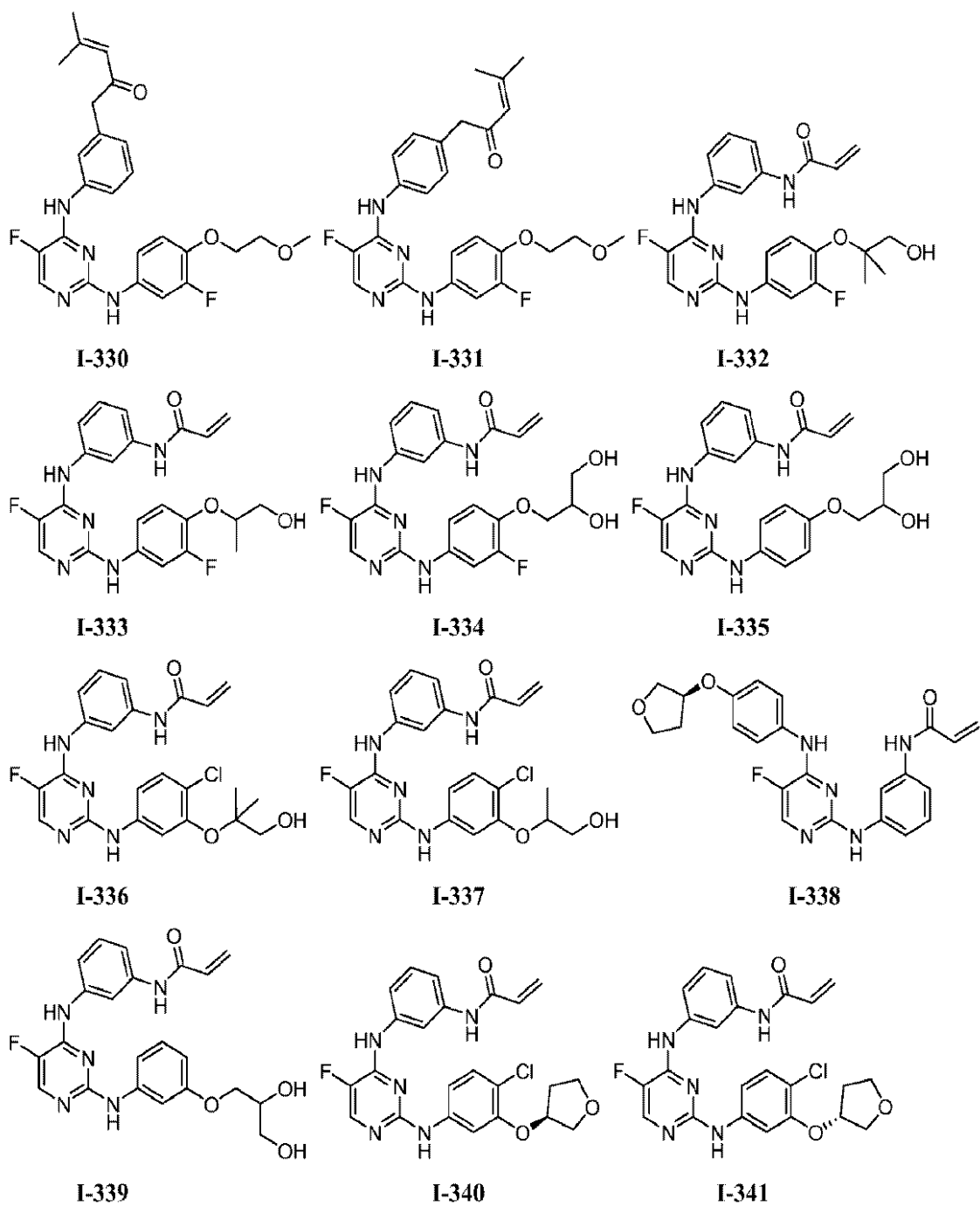
10

20

30

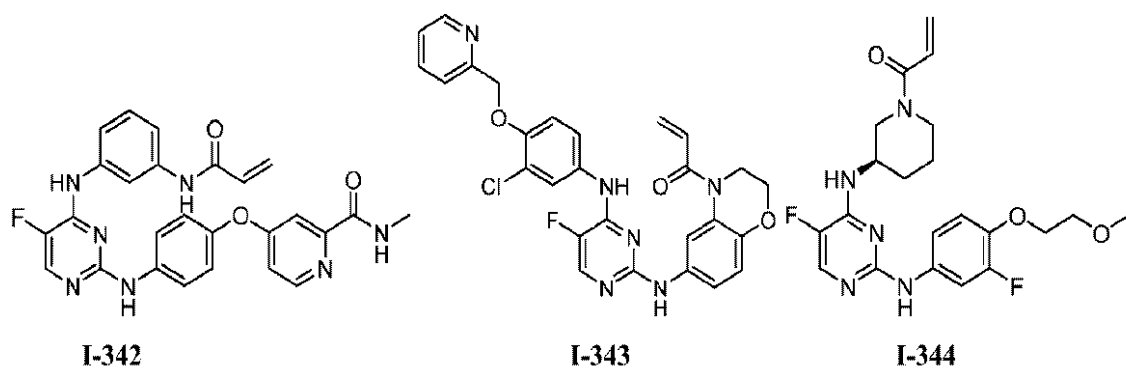
【 2 2 4 6 】

【化 7 5 8】

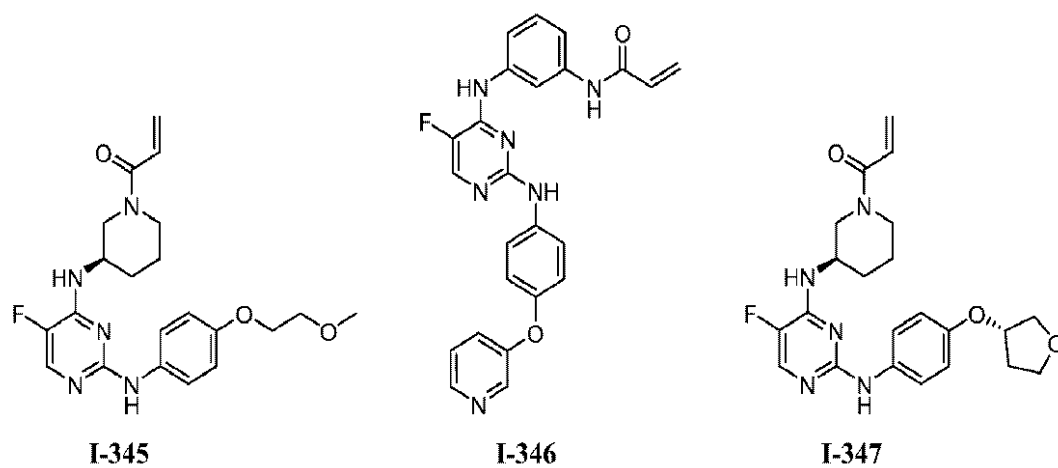


【 2 2 4 7 】

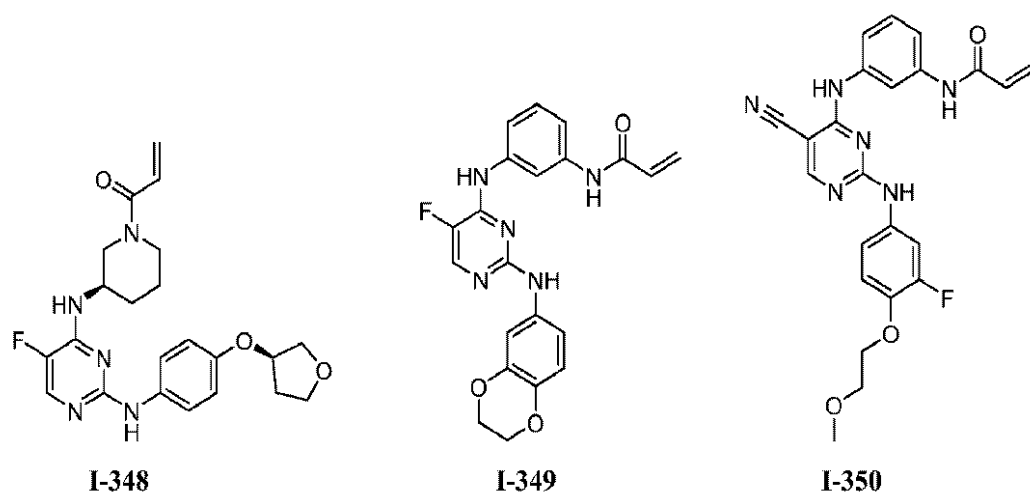
【化 7 5 9】



10



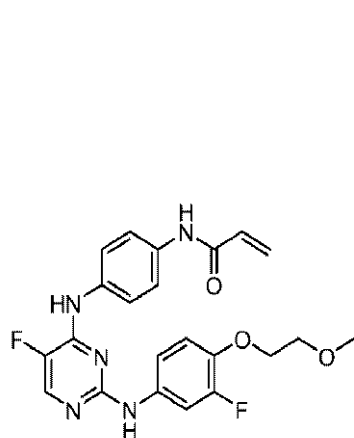
20



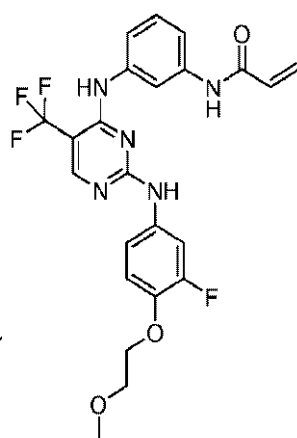
30

【 2 2 4 8 】

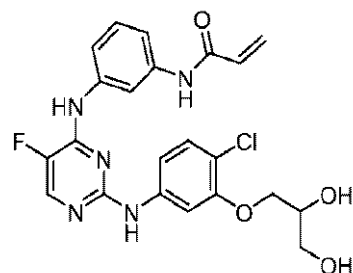
【化 7 6 0】



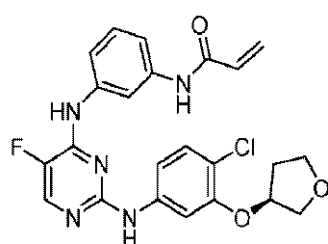
I-351



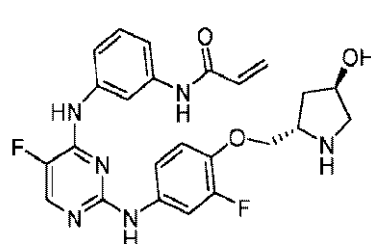
I-352



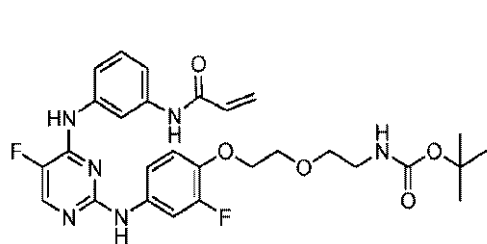
I-353



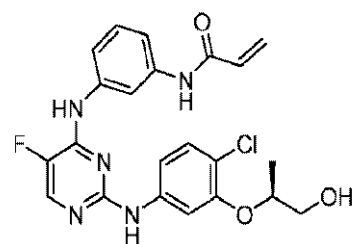
I-354



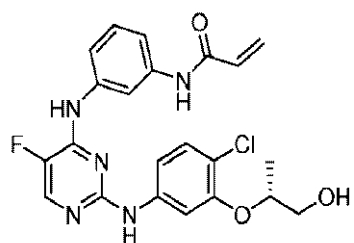
I-355



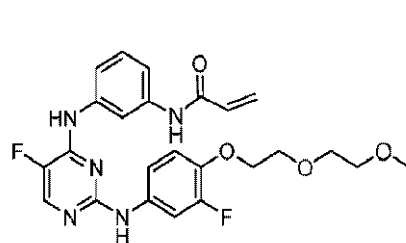
I-356



I-357



I-358



I-359

【 2 2 4 9 】

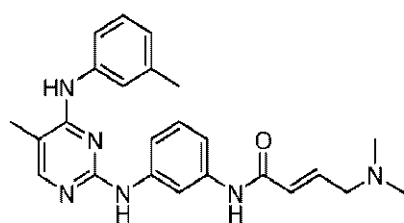
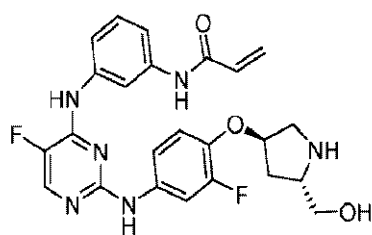
10

20

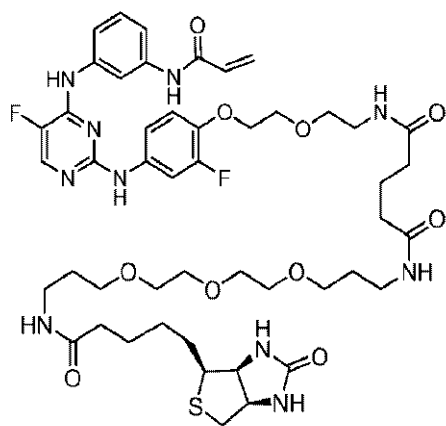
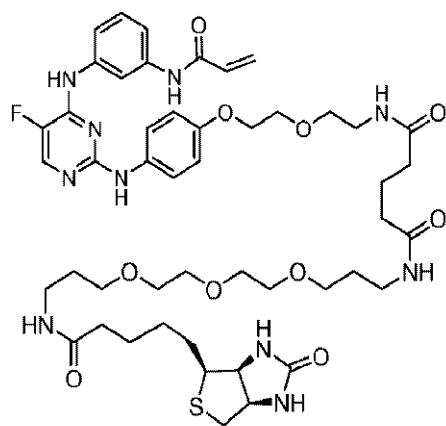
30

40

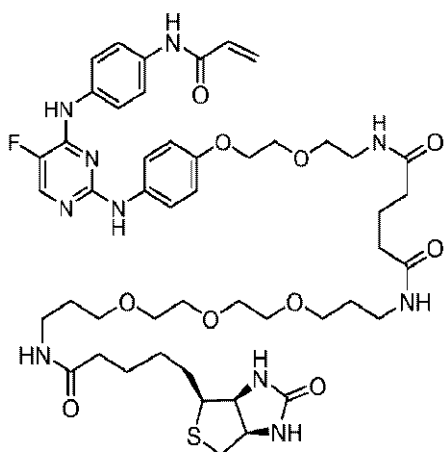
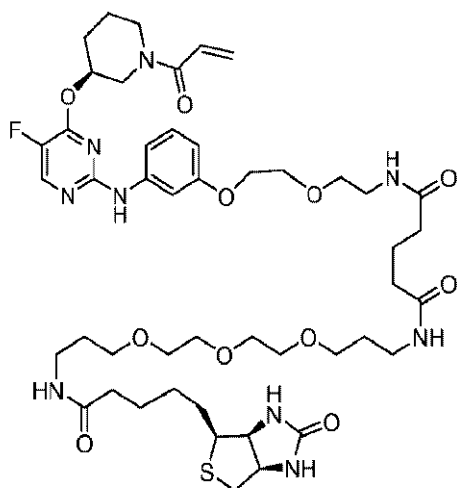
【化 7 6 1】

**I-360****I-361**

10

**I-362****I-363**

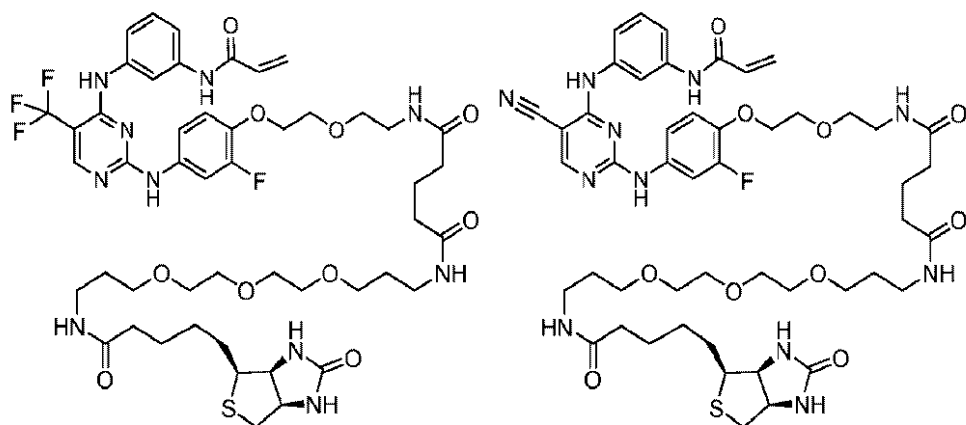
20

**I-364****I-365**

30

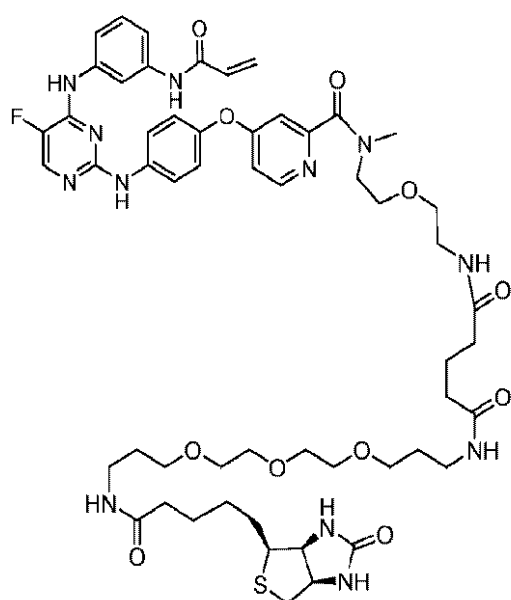
【 2 2 5 0】

【化 7 6 2】

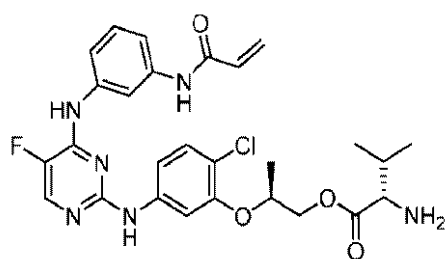


I-366

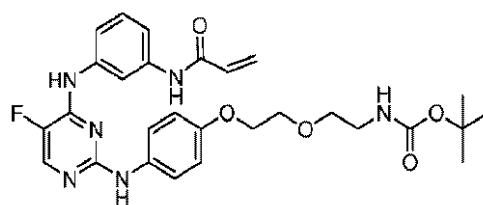
I-367



I-368



I-369



I-370

【 2 2 5 1】

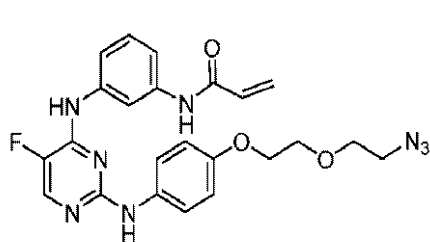
10

20

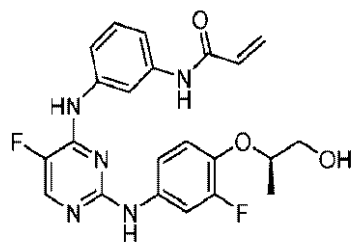
30

40

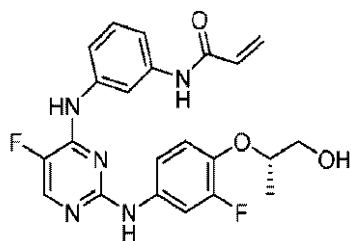
【化 7 6 3】



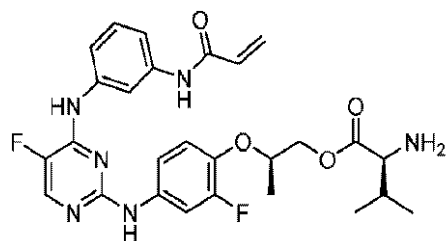
I-371



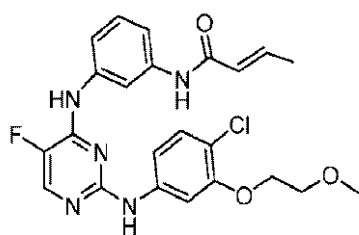
I-372



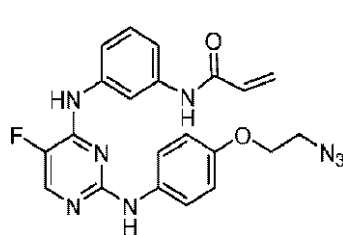
I-373



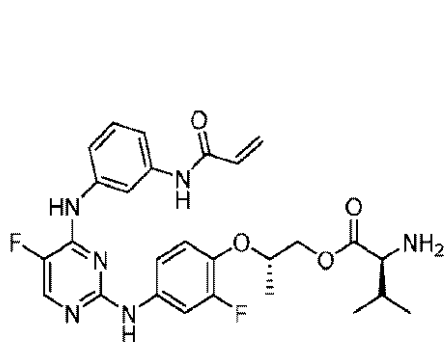
I-374



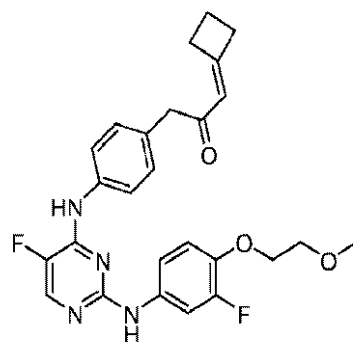
I-375



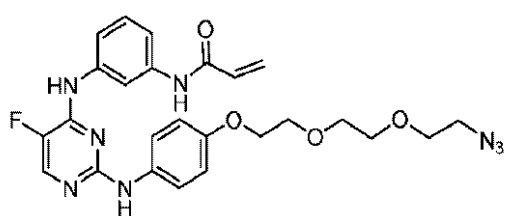
I-376



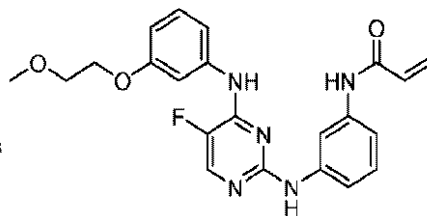
I-377



I-378



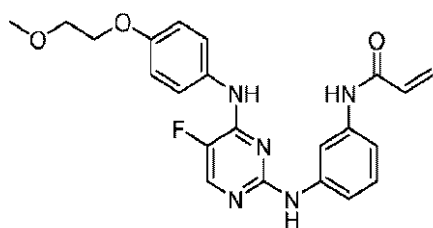
I-379



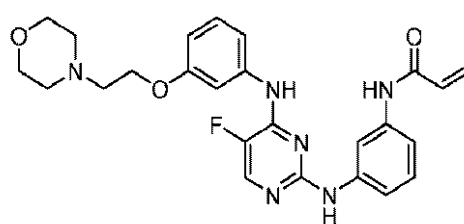
I-380

【 2 2 5 2】

【化 7 6 4】

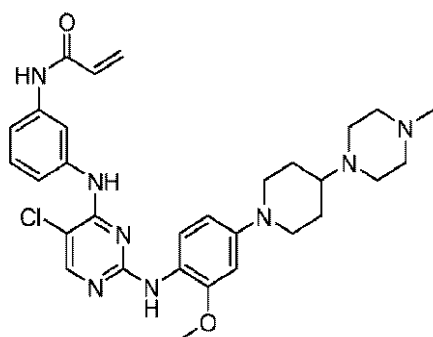


I-381

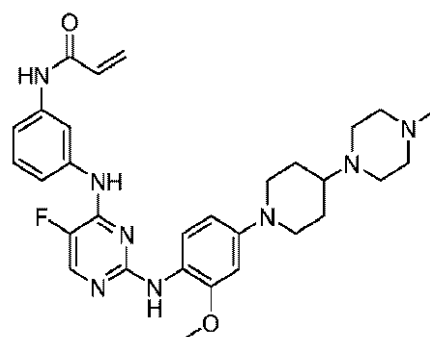


I-382

10

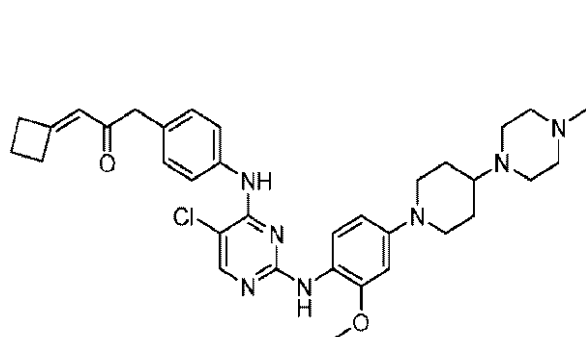


I-383

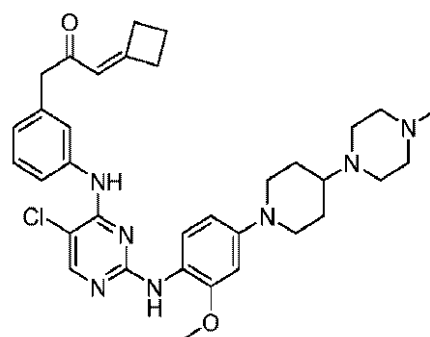


I-384

20

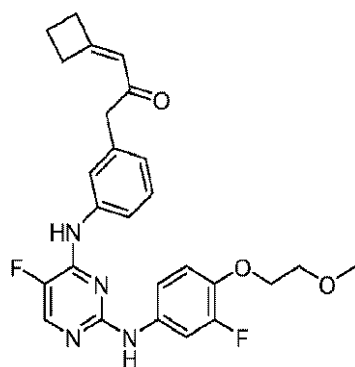


I-385

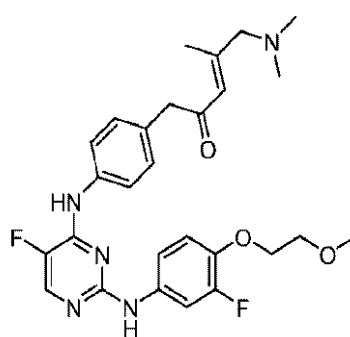


I-386

30



I-387

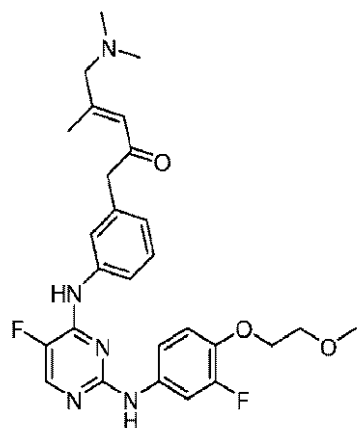
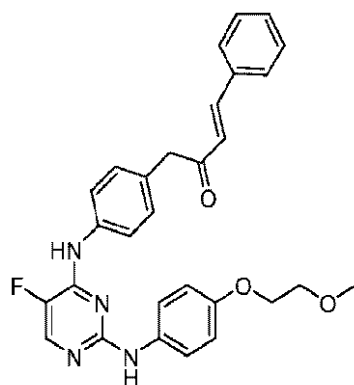
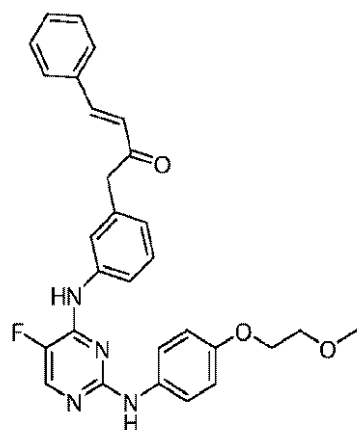
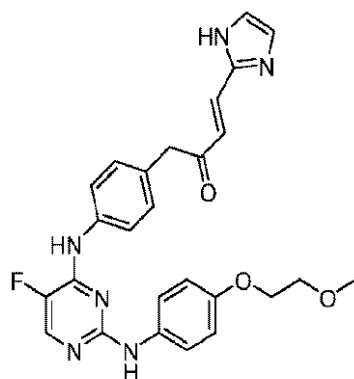
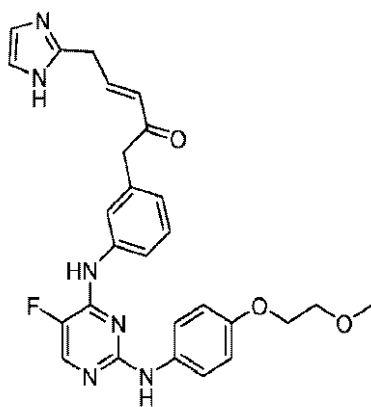


I-388

40

【 2 2 5 3 】

【化 7 6 5】

**I-389****I-390****I-391****I-392****および I-393,**

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩である、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 58)

前記化合物が、

【2254】

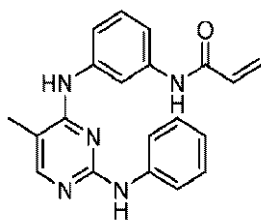
10

20

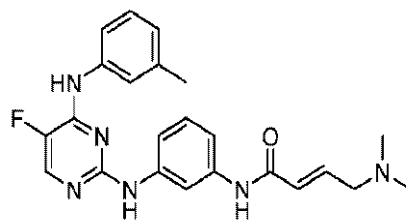
30

40

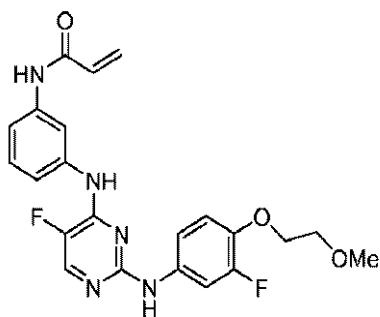
【化 7 6 6】



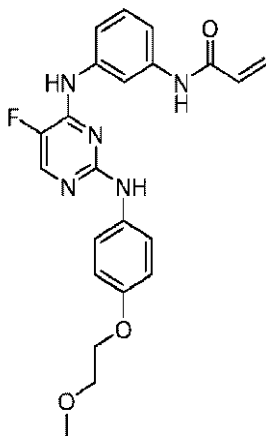
I-7



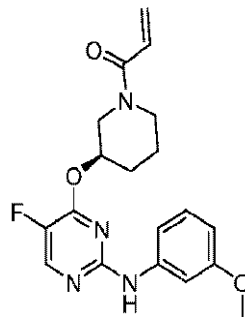
I-4



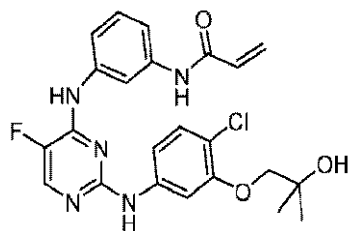
I-96



I-182

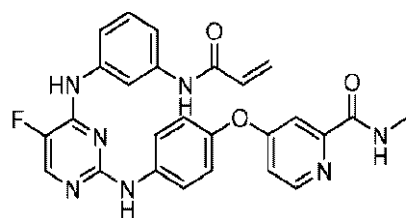


I-190



I-249

および



I-342,

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩である、項目 5 7 に記載の方法。

10

20

30

【図 1】

Ramos細胞における化合物I-2を用いた用量反応

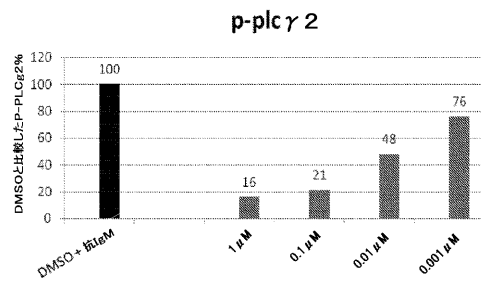
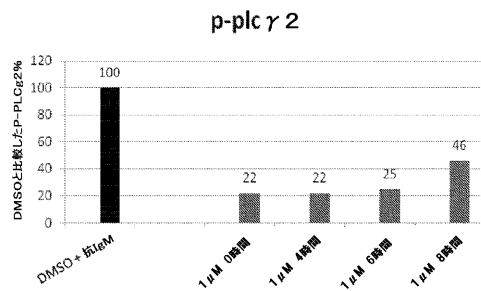
Ramos細胞における1 μ Mの化合物I-2を用いたウォッシュアウト

Figure 1

【図 2】

Ramos細胞における化合物I-4を用いた用量反応

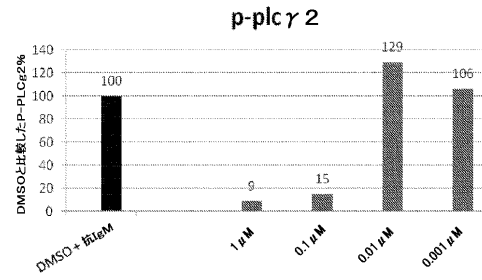
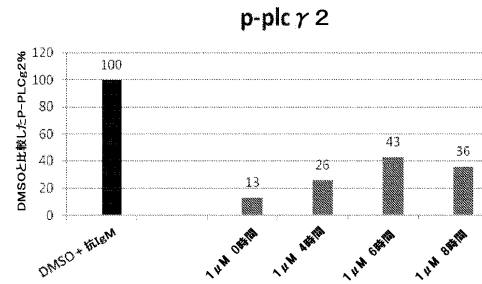
Ramos細胞における1 μ Mの化合物I-4を用いたウォッシュアウト

Figure 2

【図 3】

Ramos細胞における化合物I-7を用いた用量反応

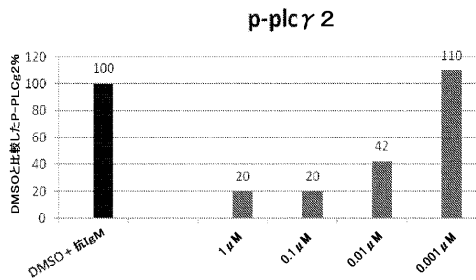
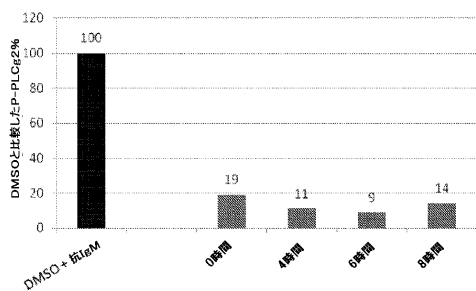
Ramos細胞における1 μ Mの化合物I-7を用いたウォッシュアウト実験

Figure 3

【図 4】

Ramos細胞における化合物I-35を用いた用量反応

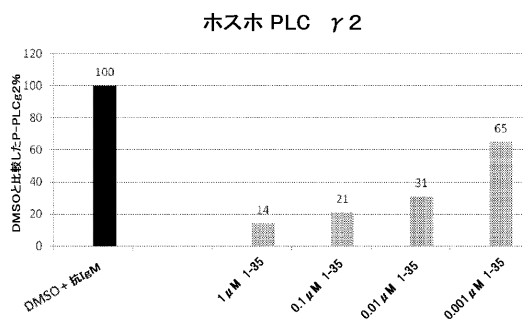


Figure 4

【図 5】

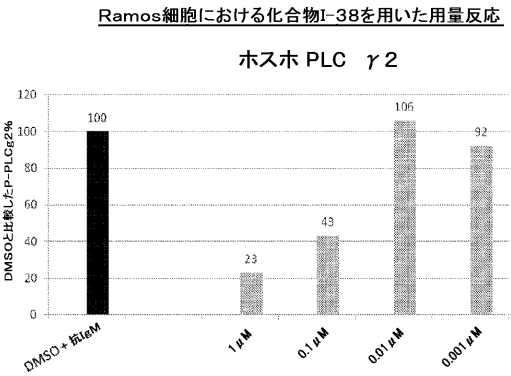


Figure 5

【図 6 - 1】

TECキナーゼ-化合物I-2トリブリン消化物結果

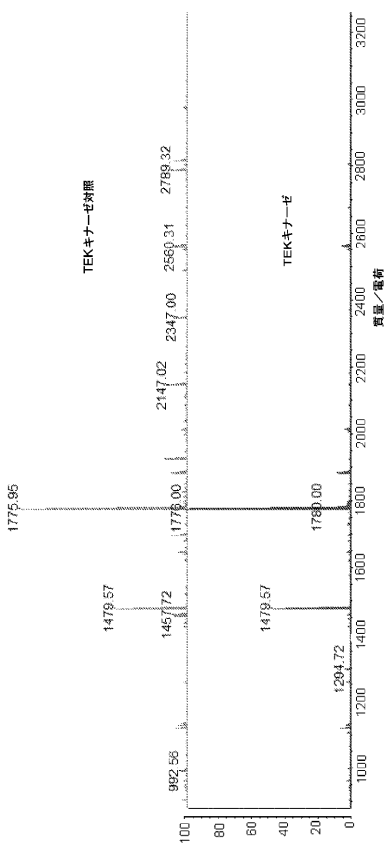


Figure 6

【図 6 - 2】

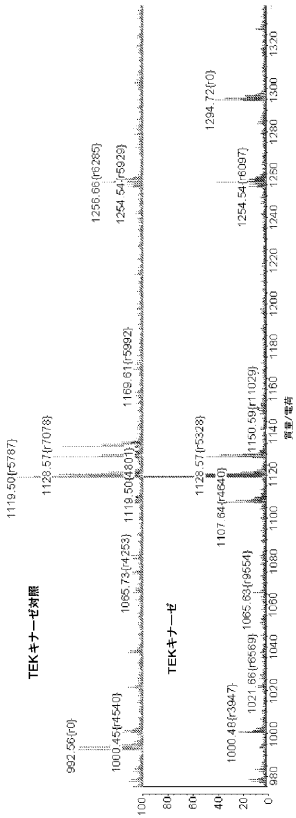


Figure 6 (続き)

【図 7 - 1】

TECキナーゼ-化合物I-4トリブリン消化物結果

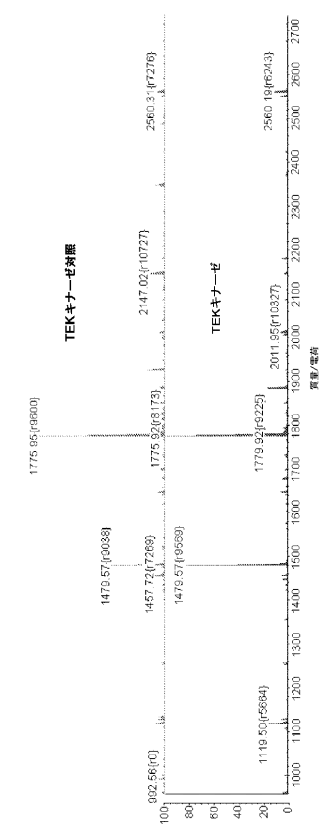


Figure 7

【図 7 - 2】

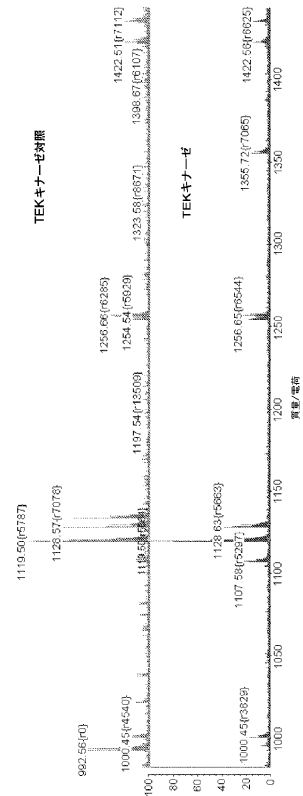


Figure 7 (続き)

【図 8 - 1】

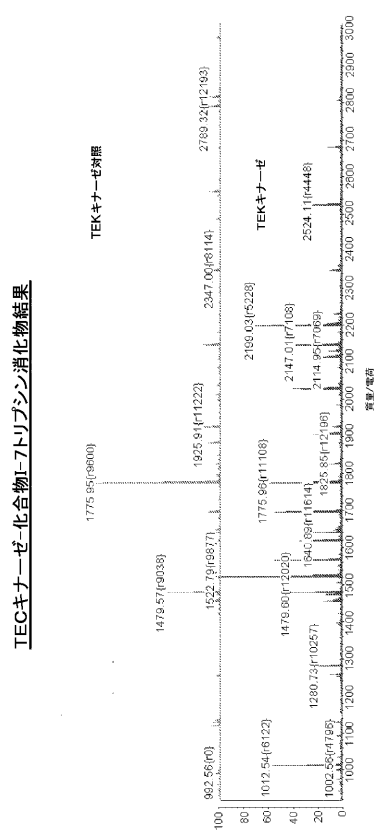


Figure 8

【図 8 - 2】

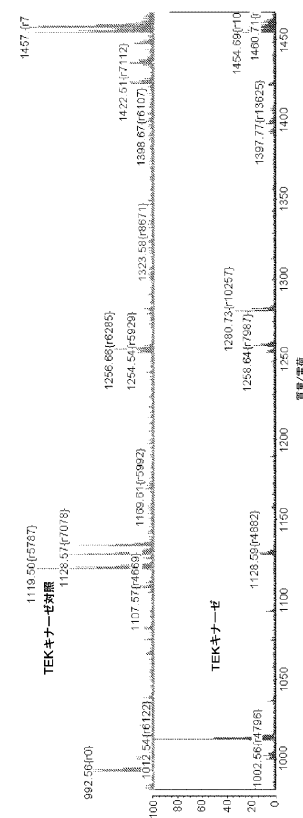


Figure 8 (続き)

【図 8 - 3】

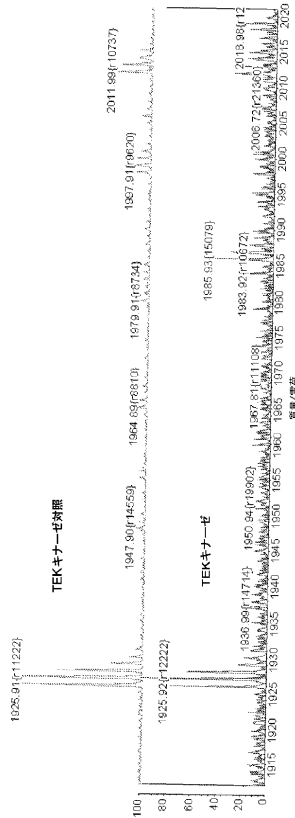


Figure 8 (続き)

【図 9】

EGFR欠失変異体を含むHCC827細胞における、化合物I-2、I-4および

I-7でのウォッシュアウト実験

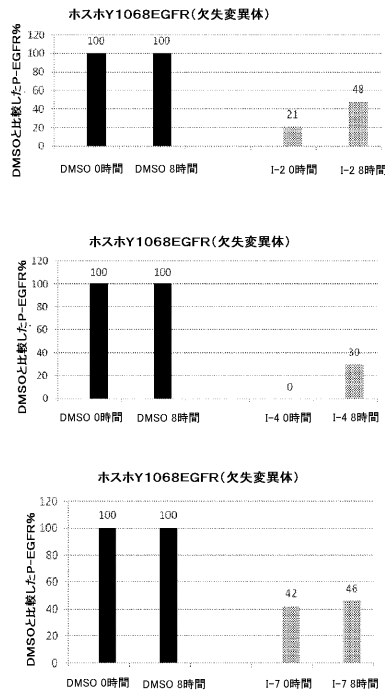
** すべてのケースで使用した化合物の濃度は1 μ M

Figure 9

【図 1 1】

JAK3キナーゼ-化合物I-7トリブシン消化物結果

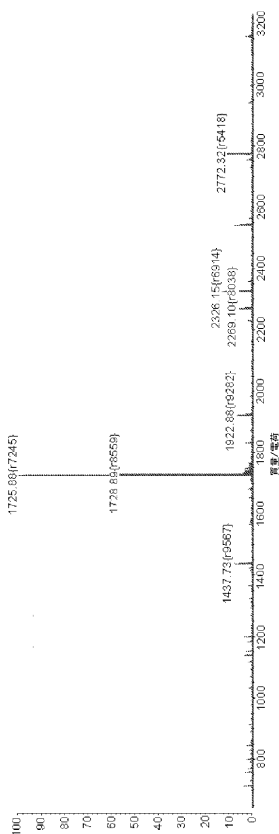


Figure 11

【図 1 0】

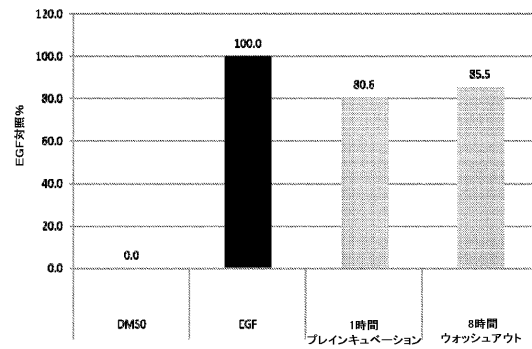
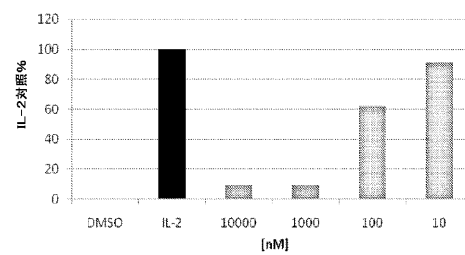
A431細胞(EGFR野生型)における1 μ Mの化合物I-7を用いたウォッシュアウト実験

Figure 10

【図 1 2】

CTLL-2細胞における化合物I-2を用いた用量反応

IL-2刺激CTLL-2細胞におけるP-Jak3



IL-2刺激CTLL-2細胞におけるP-Stat5

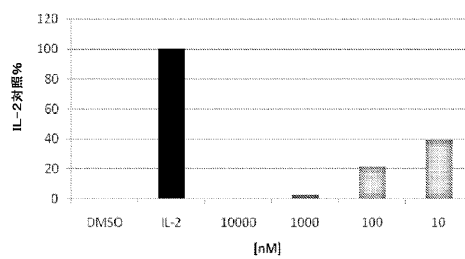


Figure 12

【図 13】

CTLL-2細胞における化合物I-4を用いた用量反応

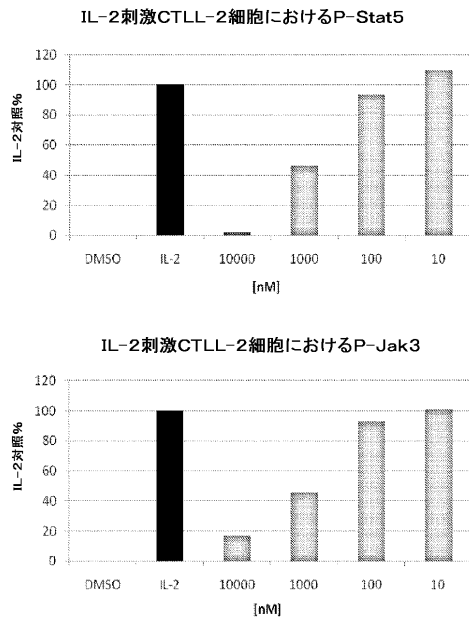


Figure 13

【図 14】

CTLL-2細胞における化合物I-7を用いた用量反応

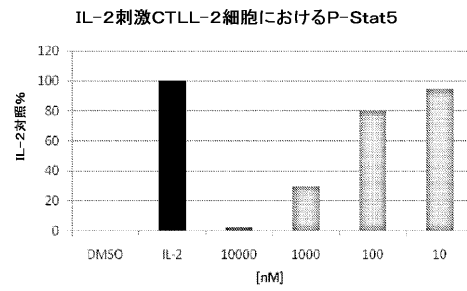


Figure 14

【図 15】

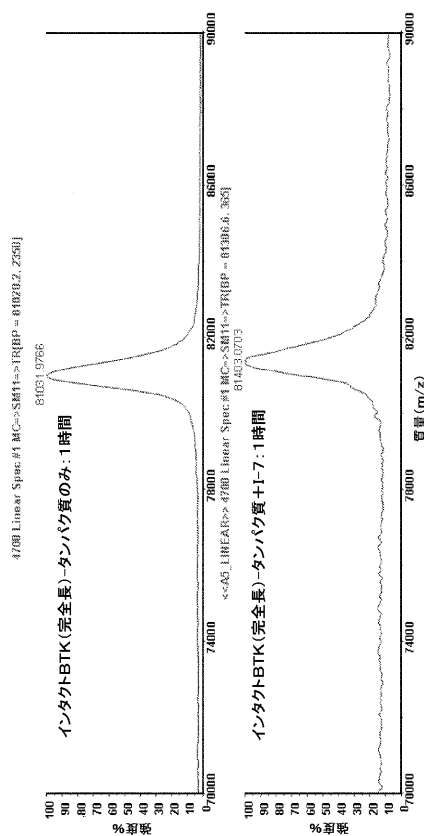


Figure 15

【図 16】

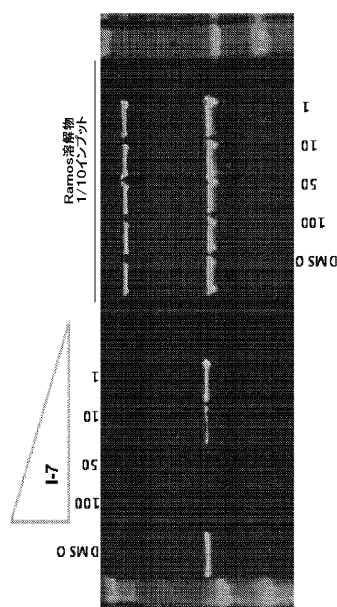


Figure 16

【図 17】

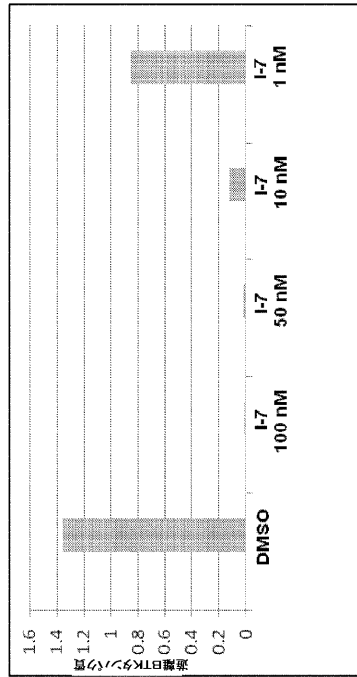


Figure 17

【図 18】

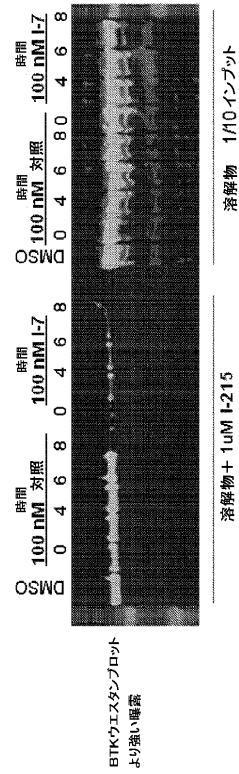


Figure 18

【図 19】

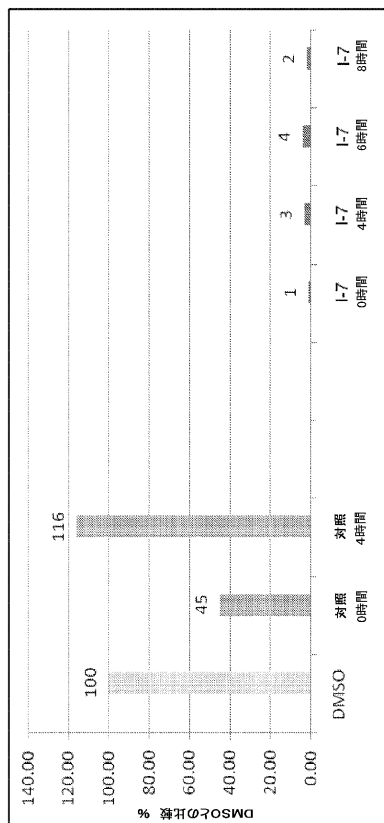


Figure 19

【図 20】

配列番号: 完全長817Kタテ272番

MAAVILESPKILKR^{SOOKK}KTSPLNFKKRLFLITLTHKPSYVEYDFGRGLSGSGSIDVEK
ITCVVLESPKIPQIPQIPQIRGESEMEQISIEHPKLVYVYDGPILVYSPSTDEK
KRFAWHQILKNVRYNSDIYQKYCPFWIDQGLCSQTKANMGCILNENRGLKPGSSHRTCKKPLPTPTPEFDQIIKKPL
PREPAHQLNSTELKKVVALDYHMPMCANDILQRKGDVEFLEILELIPW^{ARDKN}NGOEGYIDSNVYLAEDSLIEYIYEW
SKHATIRSOAELLQKQKQEGFHV^{DRSSK}AGYTVSFAKSTGDPQVIRHYVVCSTPQSOYLAKKHILSTPELNLNHOH
NSAGLISRLYPSQONKQKAGTGYGSGWEDPKDLTKELCTGQFQGVKYGKRWGRQYDAIKMIKSGMSSEDFIEEA
KVAMNLSHEKLVYKLVGVCTKQRP^{HIITE}YMANGLNLYLREMRHRTQQLLEMCMDKVC^{AMEY}LESQFIIHRDLAARN
CLVNDQGVVVKVSDIF

Cys=481

Figure 20

【図 2 1】

配列番号2: 完全長TECタンパク質 NP_003206_631 aa

MNFTLLEILKRSOOKKTSPLNRYKERLFVLTKSMLTYVEGRAEKKYRKGFIDVSKIKCVEIVKNDGVPICNKKYPTQVY
HDANTILYIFAPSPSRDILWVKKLEIKNNNNIMIKYHPKFWTDGSYQCROTETKAPGPKYNLFESSIRKALPPAPETKKR
RPPPIPLEEDNSIEHVAMYDFOAAEGHDLRLERGOYLLEKNDVHWWRADKYNGEYIPSNYVTGKSKSNLDDQYEW
YCRNANRSKAHOLLRSDEKGGFMVRDSSQPLGTYVSLYTKFEGEGSSGFRHYHIKETTTSPPKKYYLAEKHAFSGIPETIEYH
KINAAGLVTRLRYPVSVKGG
NAPTTAGESYKWEINSELJTEMRELGSGLFGVVRLGKWRAQYKVAIKAREGAMCEEDFEEAKVAMMKLTHPKLYQLYGV
CTQOKPYVTEHMERGLLNLRLRQOQHFSRDVLLSMQODYCEGMEYLRNSSHIURDLAARNCLYSEAGYVKVSDGMAR
VYLDQYISSSGAKTFPVKAKCPPEYFNTSRFSKSDYWSFGVLMWEVFTFGRMFEKYNTEYVMTVTRGHRLYQPKLASN
YVTEVNLKCKWQEPGRSPEDLLRTIDELVECEITGR

Cys=449

Figure 21

【図 2 2】

配列番号3: 完全長TKタンパク質 NP_005537_620aa

MNTHLEQLIKRSQOKRRTSPNFKVRFVLTKASLAYFEDRIGKRRTLKGSIELSRKICVEIKSDISIPCHIKYPTQVVID
NTLLYVEAPDRESQRWYLAKEETRNNSILVPKYHPNFWMIDGKWRCQSQLELAIGCAQYDPTKNASKKPLPTPEDNR
RPLWEPEETVIALDYQNDPQELALRNEEYCLLDSSEIHWRVQDRNGHEGYVPSYIVKESPNNLETVEWYNKSISR
DKAEKLLDITGEGAFMVRDRTAGTYTVSVFKAVVSENPNCKHYHIKEITNDPNKRYVAFKYVTDSPILINNYHQHNG
GGLVTRIRYPVCGFRQKAPYTAGRTGYWVIDPSLTFYQEIGSGQGLVHLGYWLNKDKVAIKTIREGAMSEEDFEEAEV
MMKLSHPKLYQLYGVCLQAPICLVTEFMEHGCILSDYLRTRQGLFAAETLLGNCLDVCCEGMAYLEEACVHRDLAARNCL
VGENQVIKVSDFGTRVLDQYTSSTGTGKFPYKVASPEVTSFSRYSSKSDVWSFGVLMWEVTSSEKGIPIYENKSNSEVVEDI
STGERLYKPRLASTHVYQIMNHCWKERPDRPAFSRLRLQLAEIAESGL

Cys=442

Figure 22

【図 2 3】

配列番号4: 完全長BMXタンパク質 NP_001712_675aa

MDTKSILEELLKRSQOKKKMSPNNYKERLFVLTKNLSYYEYDKMKRSGRSKSIIEKKIRCYEKNLEEQTPVERQYPPQIV
YKDGLLYYYASNEESRQWLKALQKEIRGNPHLLVKYHSGFFVDGKFLCCQQSCKAAPGCTLWEAYANLHTA/VNEEKHRV
PTTFDRVLKIPRAVPVLKMDAPSSSTTLAQYDNESSKNYGSQPPSSSTSLAQYDSNSKKTYGSQPNFNMQYIPREDPFDWWQ
VRKLLKSSSEDVAASSNQKERNYHTTSKISWEPPESSSEEEENLDDYDWFAGNISRSQSEQLLRQKGKEGAFMYRNSSQV
GMVTVSLFSKAVNDKKGTVKHYH
VHTNAENKLYLAENYCFDSIPKLIHYHQHNSAGMITRLRHPVSTKANVPDSVSLNGIWEIKREITLLKELGSGQFGVVQ
LGKWKGQYDVAVKMIKESMSDEFFQEAQTMIMKLSHPKLVKFYGVCSKEYPIYIVTEYISNGCLLNYLRSHGKGLGPSOL
LEMCDYDCEGMAFLESHQFHURDLAARNCLVDRDLCVKYVDFGMTRYVLDQYVSSVGTGKFPKWSAPEVFIHYTKYSKS
DYWAFGLMWEVSLGKQPYDLYDNSQVVLKVSQGHRLYRPHLASDITYQMYSCWHEELPEKRPFTFQQLLSIEPLREKDK
H

Cys=496

Figure 23

【図 2 4】

配列番号5: 完全長TKタンパク質 NP_003319_527 aa

MILSYNTIQSVFCCCCSVOKRQMRTOISLSTDEELPEKYTORRRPWLSQLSNKKQNTGKRVQPSKRRKPLPPLPSEVAEE
KIQYKALYDLPREPCLALRRAEYLLIEKYNPHWWKARDRI.GNEGILPSNYVTENKTNLEIYEWYHRNTRNQAEHLIR
QESKEGAFIVRDSRHLSYTSVFMGARSTEAALKHYQIKKNDSGQWYVAERHAFQSIPELIWYHQHNAAGLMTRLRYPVG
LMGSLCPATAGFSYEKWEIDPSLAFPIKEIGSGQFGVVHLGEWRSHIQVAIKAINEGSMSEEDFEEAKVMMKLSHKLVLQY
GYCQIRKPLYIVTEFMENGLNLYIRENKGLRKEMLLSYCDICEGMEYLRNGYIURDLAARNCLVSSSTCVKISDFGMT
RYVLDDEYVSFGAKFPKIKWSPEVLFNFKYSSKSDVWSFGVLMWEVTEGKMPFENKSNLQVVEAISEGFRLYRPHLAPMS
IYEVMYSCWHEKPEGRPTFAELLRAVTEIAETW

Cys 350

Figure 24

【図 25】

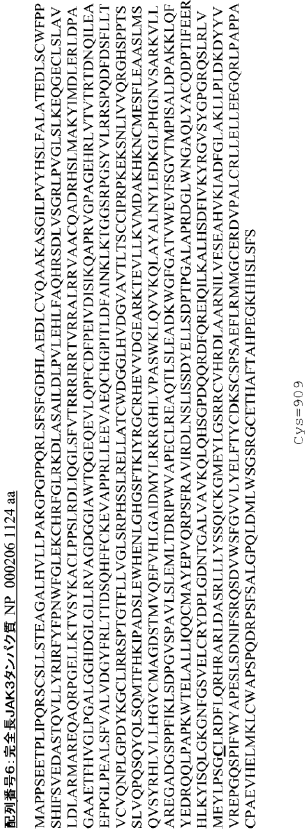


Figure 25

【配列表】

0005879270000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02
C 1 2 N	9/10	(2006.01)	C 1 2 N 9/10
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0
C 0 7 D	401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D	487/08	(2006.01)	C 0 7 D 487/08
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D	453/02	(2006.01)	C 0 7 D 453/02
C 0 7 D	495/04	(2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 3
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K	31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/538

- (72)発明者 シン, ジャスウィンダー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 2 1, アシュランド, ヘリテージ アベニュー
9 4
- (72)発明者 ベッター, ラッセル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 5, ストー, ロビンウッド レーン 2 2
- (72)発明者 テスター, リッチランド ウェイン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 5 2, マールボロー, グレゴア ドライブ 2 3
- (72)発明者 クルージ, アーサー エフ.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 3, リンカーン, オールド カントリー ロー
ド 1 1 1
- (72)発明者 マズディヤスニ, ホーモズ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 5 2, マールボロー, ブファード ドライブ 2
7
- (72)発明者 ウェストリン, ウィリアム フレデリック ザ サード
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 1 9, ボックスボロー, バートー レーン 1 3
0
- (72)発明者 ニュー, デチャン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 1, レキシントン, グレープバイン アベニュー
3 0

(72)発明者 チャオ, リシン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01810, アンドーバー, ブランチャード ストリート 49

審査官 小川 由美

(56)参考文献 米国特許出願公開第2008/0194603 (US, A1)
米国特許出願公開第2005/0085637 (US, A1)
米国特許出願公開第2006/0270694 (US, A1)
国際公開第2009/017838 (WO, A1)
米国特許出願公開第2008/0300268 (US, A1)
米国特許出願公開第2006/0293311 (US, A1)
国際公開第2008/079719 (WO, A1)
国際公開第2008/092199 (WO, A1)
特表2009-520038 (JP, A)
特表2008-510691 (JP, A)
国際公開第99/031073 (WO, A1)
国際公開第2008/073687 (WO, A1)
特表2009-524632 (JP, A)
特表2008-526759 (JP, A)
特表2003-525277 (JP, A)
特表2007-505858 (JP, A)
特表2007-505856 (JP, A)
国際公開第97/019065 (WO, A1)
特表2008-535875 (JP, A)
特表2009-514876 (JP, A)
特表2003-532635 (JP, A)
特表2006-518386 (JP, A)
国際公開第2009/136995 (WO, A1)
特表2006-520354 (JP, A)
米国特許出願公開第2009/0137588 (US, A1)
特表2011-526299 (JP, A)
特開2014-208674 (JP, A)
ZHOU, NOVEL MUTANT-SELECTIVE EGFR KINASE INHIBITORS AGAINST EGFR T790M, NATURE, 2009年12月24日, V462 N7276, P1070-1074

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D, A61K

CAplus (STN)

REGISTRY (STN)