

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7427597号

(P7427597)

(45)発行日 令和6年2月5日(2024.2.5)

(24)登録日 令和6年1月26日(2024.1.26)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12

C S P

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/02

請求項の数 20 (全232頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-541535(P2020-541535)

(86)(22)出願日 平成31年1月28日(2019.1.28)

(65)公表番号 特表2021-512087(P2021-512087
A)

(43)公表日 令和3年5月13日(2021.5.13)

(86)国際出願番号 PCT/CN2019/073355

(87)国際公開番号 WO2019/149164

(87)国際公開日 令和1年8月8日(2019.8.8)

審査請求日 令和4年1月25日(2022.1.25)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2018/074791

(32)優先日 平成30年1月31日(2018.1.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2018/118569

(32)優先日 平成30年11月30日(2018.11.30)

最終頁に続く

(73)特許権者 518099859

ディザル (ジアンズー) ファーマシュー

ティカル・カンパニー・リミテッド

中華人民共和国江蘇省、ウーシー、シン

ウー・ディストリクト、イースト・ジン

フイ・ロード、スウィート 4 1 0 5、

ビルディング・イー (ビルディング・ナ

ンバー 5) オブ・フイロン・プラザ

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100196508

弁理士 松尾 淳一

(72)発明者 リー, チェンタオ

最終頁に続く

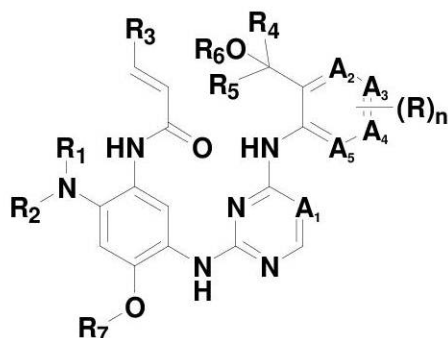
(54)【発明の名称】 E R B B / B T K 阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



式 (I)

[式中、

A₁ は、C Hであり；A₂ 及び A₅ は、C Hであり、A₃ 及び A₄ はそれぞれ独立して R によって置換されてい

るCHであり；

R_1 と R_2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 $-NR^aR^b$ により置換されてもよい式(I)の単環を形成し；

【化2】



式(II)

10

ここで、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して水素および C_{1-12} アルキルから選択され、

R_3 は、Hであり；

R_4 と R_5 は、それぞれ独立して、非置換の C_{1-6} アルキルであり、

R_6 は、水素であり、

R_7 は、 C_{1-12} アルキルであり、

n は、2であり；

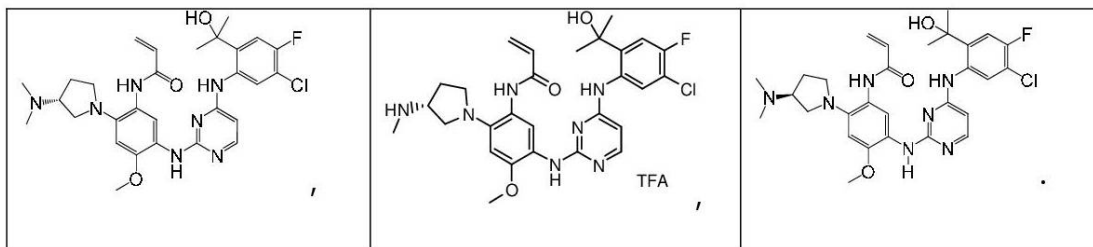
それぞれのRは、独立して、ハロゲンである]の化合物、又はその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物又は立体異性体。

【請求項2】

20

下式で表される化合物

【表1】



30

からなる群より選択される、請求項1の化合物。

【請求項3】

結晶形態である、請求項1または2に記載の式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物又は立体異性体。

【請求項4】

EGFRを阻害するための医薬品としての使用のための、請求項1または2に記載される式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物又は立体異性体。

【請求項5】

請求項1または2に記載の、第一の有効成分としての1以上の式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物又は立体異性体と、医薬的に許容される希釈剤、賦形剤、又は担体を含んでなる医薬組成物。

40

【請求項6】

EGFRを阻害するための医薬品としての使用のための、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

ErbbB又はBTKを阻害するための請求項5の医薬組成物。

【請求項8】

患者におけるErbbB関連疾患又はBTK関連疾患を治療するための請求項5の医薬組成物であって、

ErbbB関連疾患は、肺癌、結直腸癌、頭頸部癌、膵臓癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌お

50

よび食道癌からなる群から選択され、

BTK関連疾患は、リンパ腫、白血病、および自己免疫疾患からなる群から選択される、前記医薬組成物。

【請求項 9】

前記患者が温血動物である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

温血動物がヒトである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

肺癌が非小細胞肺癌である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

リンパ腫が、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、またはびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

リンパ腫が、慢性リンパ球性白血病 (CLL) である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

自己免疫疾患が、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、又はシェーグレン症候群である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

Erbb が、EGFR 又は Her2 である、請求項 7 または 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

Erbb が、EGFR 変異体又は Her2 変異体である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

EGFR 変異体が、EGFR D761_E762insEAFQ、EGFR A763_Y764insHH、EGFR M766_A767instAI、EGFR A767_V769dupASV、EGFR A767_S768instTLA、EGFR S768_D770dupSVD、EGFR S768_V769insVAS、EGFR S768_V769insAWT、EGFR V769_D770insASV、EGFR V769_D770insGV、EGFR V769_D770insCV、EGFR V769_D770insDNV、EGFR V769_D770insGSV、EGFR V769_D770insGVV、EGFR V769_D770insMASVD、EGFR D770_N771insSVD、EGFR D770_N771insNPG、EGFR D770_N771insAPW、EGFR D770_N771insD、EGFR D770_N771insDG、EGFR D770_N771insG、EGFR D770_N771insGL、EGFR D770_N771insN、EGFR D770_N771insNPH、EGFR D770_N771insSVP、EGFR D770_N771insSVQ、EGFR D770_N771insMATP、EGFR delD770insGY、EGFR N771_P772insH、EGFR N771_P772insN、EGFR N771_H773dupNPH、EGFR delN771insGY、EGFR delN771insGF、EGFR P772_H773insPR、EGFR P772_H773insYNP、EGFR P772_H773insX、EGFR P772_H773insDPH、EGFR P772_H773insDNP、EGFR P772_H773insQV、EGFR P772_H773insTPH、EGFR P772_H773insN、EGFR P772_H773insV、EGFR H773_V774insNPH、EGFR H773_V774insH、EGFR H773_V774insPH、EGFR H773_V774insGNPH、EGFR H773_V774dupHV、EGFR H773_V774insG、EGFR H773_V774insGH、EGFR V774_C775insHV、EGFR エクソン 19 欠失、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR L858R/T790M、EGFR エクソン 19 欠失/T790M、EGFR S768I

10

20

30

40

50

、EGFR G719S、EGFR G719A、EGFR G719C、EGFR E709A/G719S、EGFR E709A/G719A、EGFR E709A/G719C、及びEGFR L861Qからなる群より選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

Her2変異体が、Her2 A775_G776insYVMA、Her2 delG776insVC、Her2 V777_G778insCG、及びHer2 P780_Y781insGSPからなる群より選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項19】

第二の治療薬剤と併用される、請求項5～18のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項20】

第二の治療薬剤が抗腫瘍剤である、請求項19に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、ErbB群（例、EGFR又はHer2）、特にErbB群の変異型を阻害する、及び／又はブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）を阻害する化合物に関する。本開示はまた、該化合物の1以上を有効成分として含んでなる医薬組成物と、ErbB群（例、EGFR又はHer2）の変異型に、及び／又はBTKに関連した障害を治療するための医薬品の製造における該化合物の使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

ErbBファミリー受容体チロシンキナーゼは、それらのチロシンリン酸化残基でのリン酸化事象を介して二次メッセンジングエフェクターを活性化することによって、細胞の外側由来のシグナルをその内側へ伝達するように作用する。これらのシグナルによって、増殖、炭水化物利用、タンパク質合成、血管新生、細胞成長、及び細胞生存が含まれる多様な細胞プロセスが調節される。ErbBファミリーシグナル伝達の脱調節は、増殖、浸潤、転移、血管新生、及び腫瘍細胞生存を変調させるので、肺癌、頭頸部癌、及び乳癌が含まれる多くのヒト癌に関連している可能性がある。ErbB受容体シグナル伝達と腫瘍形成におけるその関与についての詳しい論説が New England Journal of Medicine, 2008, Vol. 358: 1160-74 と Biochemical and Biophysical Research Communications, 2004, Vol. 319:1-11 に提供されている。

30

【0003】

EGFRは、神経膠腫や非小細胞肺癌のような多くの癌において過剰発現している、及び／又は変異していることが見出されてきた。現在、EGFRに標的指向する抗癌剤が臨床的に利用可能であって、例えば、ゲフィチニブ（IRESSA（登録商標））、エルロチニブ（TARCEVA（登録商標））、ラパチニブ（TYKERB（登録商標））、TYVERB（登録商標）、パニツムマブ（VECTIBIX）、セツキシマブ（ERBITUX）、オシメルチニブ（TAGRISSO, AZD9291）、及びアファチニブ（GIOTRIF）が含まれる。再発する患者の大多数では、そのような臨床耐性患者の少なくとも半数において、EGFRの残基T790Mでの薬剤耐性獲得変異が検出されてきた。さらに、T790Mの変異は、前から存在している可能性があり、例えば、ゲフィチニブ治療を一度も受けたことのない、L858R/T790M変異のある患者がいて、生殖細胞系EGFRのT790M変異がある種の家族性肺癌に関連していることから、T790M変異には、独立した発現性の役割があり得ると示唆されている。BIW2992、HKI-272、及びPF-0299804のような第二世代の共有結合的阻害剤が含まれる、現行の開発医薬品は、既存薬に抵抗するT790M変異に対して有効であるが、野生型（WT）EGFRの同時阻害による用量制限毒性を明示する。ゲフィチニブ又はエルロチニブで治療されたNSCL患者の60%以上でも、正常な皮膚細胞及び腸管細胞における野生型EGFRシグナル伝達経路の阻害に関連しているとみなされる、皮膚発疹

40

50

や下痢のような副作用が報告されている (Zhou CC et al. Journal of Clinical Oncology, 2011, Vol. 12: 735-42; Mok TS et al. New England Journal of Medicine, 2009, Vol. 361: 947-57)。

【0004】

E G F R変異肺癌の約4～9.2%においてE G F Rエクソン20挿入が見出されている (Mitsudomin and Yatabe FEBS J., 2010; 277 (2):301-8)、その大部分は、E G F RのキナーゼドメインのCヘリックスに続くループ内にあるエクソン20のアミノ酸767乃至774をコードする領域において生じる (Yasuda et al. Lancet Oncol., 2012; 13(1): e23-31)。典型的なE G F Rエクソン20挿入変異を収容する肺癌患者については、ゲフィチニブにもエルロチニブにもアファチニブにも応答しないと報告された (Yasuda et al. Lancet Oncol., 2012, 13(1): e23-31; Yasuda et al. Sci Transl Med., 2013, 5(216):216ra177)。

10

【0005】

乳癌、卵巣癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、並びに他の数種の腫瘍型では、Her2の過剰発現が起こり得る。Her2に標的指向する臨床的に利用可能な抗癌剤には、トラスツズマブ (ハーセプチンとしても知られている) が含まれる。乳癌患者の2/3がハーセプチンに良好に応答するが、この薬物へ応答しないHer2陽性乳癌患者もいる。この非応答群の患者は、Her2に薬剤耐性変異を有し得る可能性がある。非喫煙の非小細胞肺癌患者の約2～4%でも、Her2のエクソン20のコドン775で4個のアミノ酸: Y V M Aの挿入変異が見出されて、このようなHer2 Y V M A変異を有する患者は、既知のE G F R阻害剤に対して概ね抵抗性であった (Arcila et al. Clin Cancer Res., 2012, 18:4910-4918)。

20

【0006】

ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) は、細胞質チロシンキナーゼのsrc関連Tecファミリーのメンバーであって、B細胞において優勢的に発現されて、リンパ系、造血系、及び血液系に分布している。BTKは、B細胞の発生、活性化、及び生存に必要とされる、B細胞のB細胞受容体シグナル伝達経路に重要な役割を担う。故に、BTK阻害剤が開発されてきたのは、BCRシグナル伝達に依存する、慢性リンパ球性白血病 (CLL) 及び非ホジキンリンパ腫 (NHL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) のようなB細胞悪性腫瘍を治療することを意図したものである。BTKは、マクロファージ活性化と好炎症性サイトカインの産生を調節する、Toll様受容体シグナル伝達の促進にも関連していると示唆されてきた。いくつかの研究で、下流カスケードのトランス活性化に仲介する、BTKシグナル伝達経路とTLRシグナル伝達経路の間のクロストークが実証されてきた。さらに、BTKは、免疫の調節にも重要な役割を担うことが見出されている。BTKは、B細胞悪性腫瘍の治療だけでなく、自己免疫疾患の治療にも魅力的な標的となっている (Ping et al., Oncotarget, 2017, 8(24): 39218-39229 を参照のこと)。現在、イブルチニブ (Ibrutinib) [CLLマントル細胞リンパ腫 (MCL) とワルデンストレーム型マクログロブリン血症 (WM) の治療について承認された、不可逆性の低分子BTK阻害剤である] を含めて、BTKに標的指向する抗癌剤が臨床的に利用可能である。

30

40

【0007】

従って、WT (野生型) E G F Rに優るE G F R変異体へのより良好な選択性を有するか又は野生型Her2に優るHer2変異体へのより良好な選択性を有する、新規のErbbB (特に、E G F R又はHer2) 阻害剤を開発することへのニーズが依然として存在するのである。また、新規のBTK阻害剤を開発することへのニーズも依然として存在する。

【発明の概要】

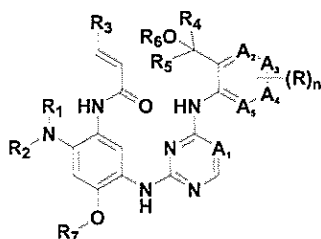
【0008】

1つの側面において、本開示は、式 (I) :

【0009】

50

【化 1】



式 (I)

10

【0010】

によって表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体を提供する。

別の側面において、本開示は、式 (I) の 1 以上の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0011】

別の側面において、本開示は、さらに、式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は上記の 1 以上の医薬組成物を、ErbB、好ましくはEGFR又はHER2を阻害する、より好ましくはEGFR又はHER2の 1 以上の変異型を阻害するための医薬品としての使用に提供する。

20

【0012】

なお別の側面において、本開示は、式 (I) の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は上記の 1 以上の医薬組成物の、ErbB、好ましくはEGFR又はHER2、より好ましくはEGFR又はHER2の 1 以上の変異型を被験者において阻害するための医薬品の製造における使用を提供する。

【0013】

別の側面において、本開示は、式 (I) の 1 以上の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は上記の 1 以上の医薬組成物を使用することによって、ErbB、好ましくはEGFR又はHER2、より好ましくはEGFR又はHER2の 1 以上の変異型を阻害するための方法を提供する。

30

【0014】

別の側面において、本開示は、式 (I) の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は上記の 1 以上の医薬組成物を使用することによって、ErbB 関連障害（例、癌）を治療するための方法を提供する。

【0015】

さらなる側面において、本開示は、式 (I) の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体を第二の治療薬剤、好ましくは抗腫瘍剤との併用で提供する。

【0016】

別の側面において、本開示は、式 (I) の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体と第二の治療薬剤、好ましくは抗腫瘍剤の併用を提供する。

40

【発明を実施するための形態】

【0017】

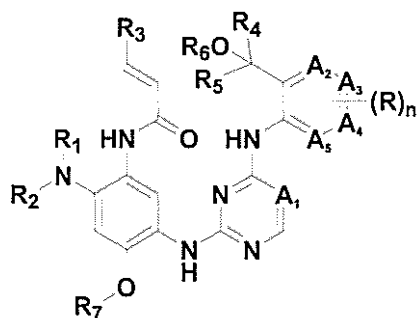
化合物

1つの側面において、本開示は、式 (I) :

【0018】

50

【化 2】



式 (I)

【0019】

[式中、

A₁は、N又はC R₈であり；A₂、A₃、A₄、及びA₅は、それぞれ独立して、N又はC R₉であり、ここでA₂、A₃、A₄、及びA₅の1つ以下がNであり；

R₁とR₂は、それぞれ独立して、水素であるか又は、ハロゲン、ヒドロキシル、-N R^a R^b、C₁-12アルキル、C₁-12アルコキシ、3～10員の飽和又は不飽和カルボシクリル、3～10員の飽和又は不飽和ヘテロシクリル（ここでC₁-12アルキル、C₁-12アルコキシ、3～10員の飽和又は不飽和カルボシクリル、3～10員の飽和又は不飽和ヘテロシクリルのそれぞれは、未置換であっても、C₁-12アルキルによって一置換又は多置換されてもよい）の1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよいC₁-12アルキルである {ここで、R^aとR^bは、それぞれ独立して、水素又はC₁-12アルキル（これは、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、又はC₁-12アルコキシによって一置換されても独立的に多置換されてもよい）より選択される、又はR^aとR^bは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン、ヒドロキシル、又はC₁-12アルキルによって一置換されても多置換されてもよい3～10員の飽和又は不飽和ヘテロシクリルを形成する}；

又は、R₁とR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、及びSより選択される1個以上の追加ヘテロ原子を含んでいてもよい3～12員の単環式又は多環式の環（これは、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁-12アルキル、C₁-12アルコキシ、-N R^a R^b、又は-C₁-12アルキル-N R^a R^bによって一置換されても独立的に多置換されてもよい）を形成し；

R₃は、H、C₁-12アルキル、又は-C₁-12アルキル-N R^a R^bであり；

R₄とR₅は、それぞれ独立して、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁-12アルキル、又はC₁-12アルコキシの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよいC₁-6アルキルである、

又は、R₄とR₅は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、N、O、及びSより選択される1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよい3～10員の単環式又は多環式の環（これは、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁-12アルキル、又はC₁-12アルコキシの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい）を形成し、

R₆は、水素であるか又は、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁-12アルキル、又はC₁-12アルコキシによって一置換されても独立的に多置換されてもよいC₁-12アルキルであり、

R₇は、水素であるか又は、重水素、トリチウム、ハロゲン、又はヒドロキシルによって一置換されても多置換されてもよいC₁-12アルキルであり、

R₈は、水素、重水素、トリチウム、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C₁-12アル

10

20

30

40

50

キル、 C_{1-12} アルコキシル（これらは、重水素、トリチウム、ハロゲン、又は C_{1-12} アルキルの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい）であり；

R_9 は、非存在（null）、水素、重水素、トリチウム、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、又は C_{1-12} アルコキシル（これらは、重水素、トリチウム、ハロゲン、又は C_{1-12} アルキルの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい）であり；

n は、0、1、2、3、又は4であり；

それぞれの R は、独立して、水素、重水素、トリチウム、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、3～10員の飽和又は不飽和カルボシクリル、又はそれが結合している環と縮合している3～10員の飽和又は不飽和ヘテロシクリル（これらは、重水素、トリチウム、ハロゲン、又は C_{1-12} アルキルの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい）である]の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体を提供する。

【0020】

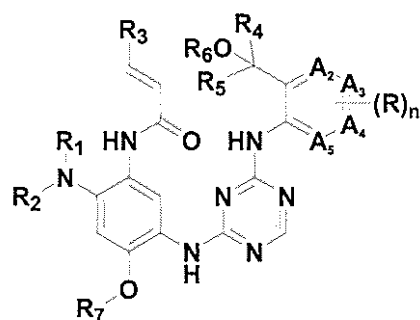
いくつかの態様では、式（I）中の A_1 がNである。いくつかの態様では、式（I）中の A_1 がCR₈であり、ここで R_8 は、水素、重水素、トリチウム、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシル（これらは、重水素、トリチウム、ハロゲン、又は C_{1-12} アルキルの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい）である。いくつかの態様では、式（I）中の A_1 がCHである。

【0021】

いくつかの態様において、本開示の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体は、式（Ia）：

【0022】

【化3】



式 (Ia)

【0023】

[式中、

A_2 、 A_3 、 A_4 、及び A_5 は、それぞれ独立して、N又はCR₉であり、ここで A_2 、 A_3 、 A_4 、及び A_5 の1つ以下がNであり；

R_1 と R_2 は、それぞれ独立して、水素であるか又は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-NR^aR^b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、3～10員の飽和又は不飽和カルボシクリル、3～10員の飽和又は不飽和ヘテロシクリル（ここで C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、3～10員の飽和又は不飽和カルボシクリル、3～10員の飽和又は不飽和ヘテロシクリルのそれぞれは、未置換であっても、 C_{1-12} アルキルによって一置換又は多置換されてもよい）の1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい C_{1-12} アルキルである {ここで、 R^a と R^b は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-12} アルキル（これは、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、又は C_{1-12} アルコキシによって一置換されても独立的に多置換されてもよい）より選択される、又は R^a と R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン、ヒドロキシル、又は

C₁₋₁₂アルキルによって一置換されても多置換されてもよい3～10員の飽和又は不飽和ヘテロシクリルを形成する} ;

又は、R₁とR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、O、及びSより選択される1個以上の追加ヘテロ原子を含んでいてもよい3～12員の単環式又は多環式の環（これは、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂アルコキシ、-NR^aR^b、又は-C₁₋₁₂アルキル-NR^aR^bによって一置換されても独立的に多置換されてもよい）を形成し ;

R₃は、H、C₁₋₁₂アルキル、又は-C₁₋₁₂アルキル-NR^aR^bであり ;

R₄とR₅は、それぞれ独立して、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₁₂アルキル、又はC₁₋₁₂アルコキシの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよいC₁₋₆アルキルである、

10

又は、R₄とR₅は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、N、O、及びSより選択される1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよい3～10員の単環式又は多環式の環（これは、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₁₂アルキル、又はC₁₋₁₂アルコキシの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい）を形成し、

R₆は、水素であるか又は、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₁₂アルキル、又はC₁₋₁₂アルコキシによって一置換されても独立的に多置換されてもよいC₁₋₁₂アルキルであり、

R₇は、水素であるか又は、重水素、トリチウム、ハロゲン、又はヒドロキシルによって一置換されても多置換されてもよいC₁₋₁₂アルキルであり、

20

R₉は、非存在 (null)、水素、重水素、トリチウム、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C₁₋₁₂アルキル、又はC₁₋₁₂アルコキシ（これらは、重水素、トリチウム、ハロゲン、又はC₁₋₁₂アルキルの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい）であり ;

nは、0、1、2、3、又は4であり ;

それぞれのRは、独立して、水素、重水素、トリチウム、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂アルコキシ、3～10員の飽和又は不飽和カルボシクリル、又はそれが結合している環と縮合している3～10員の飽和又は不飽和ヘテロシクリル（これらは、重水素、トリチウム、ハロゲン、又はC₁₋₁₂アルキルの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい）である] によって表される。

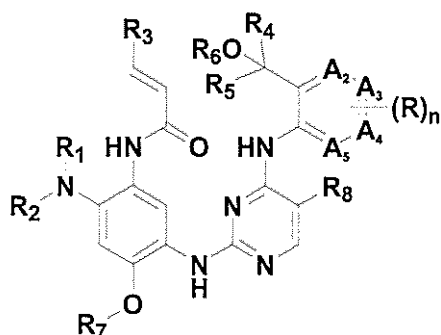
30

【0024】

いくつかの態様において、本開示の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体は、式 (Ib) :

【0025】

【化4】



式 (Ib)

40

【0026】

50

[式中、

A_2 、 A_3 、 A_4 、及び A_5 は、それぞれ独立して、 N 又は CR_9 であり、ここで A_2 、 A_3 、 A_4 、及び A_5 の1つ以下が N であり；

R_1 と R_2 は、それぞれ独立して、水素であるか又は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-NR^aR^b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、3～10員の飽和又は不飽和カルボシクリル、3～10員の飽和又は不飽和ヘテロシクリル（ここで C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、3～10員の飽和又は不飽和カルボシクリル、3～10員の飽和又は不飽和ヘテロシクリルのそれぞれは、未置換であっても、 C_{1-12} アルキルによって一置換又は多置換されてもよい）の1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい C_{1-12} アルキルである {ここで、 R^a と R^b は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-12} アルキル（これは、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、又は C_{1-12} アルコキシによって一置換されても独立的に多置換されてもよい）より選択される、又は R^a と R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン、ヒドロキシル、又は C_{1-12} アルキルによって一置換されても多置換されてもよい3～10員の飽和又は不飽和ヘテロシクリルを形成する}；

又は、 R_1 と R_2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 N 、 O 、及び S より選択される1個以上の追加ヘテロ原子を含んでいてもよい3～12員の単環式又は多環式の環（これは、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、 $-NR^aR^b$ 、又は $-C_{1-12}$ アルキル $-NR^aR^b$ によって一置換されても独立的に多置換されてもよい）を形成し；

R_3 は、 H 、 C_{1-12} アルキル、又は $-C_{1-12}$ アルキル $-NR^aR^b$ であり；

R_4 と R_5 は、それぞれ独立して、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、又は C_{1-12} アルコキシの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい C_{1-6} アルキルである、

又は、 R_4 と R_5 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 N 、 O 、及び S より選択される1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよい3～10員の単環式又は多環式の環（これは、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、又は C_{1-12} アルコキシの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい）を形成し、

R_6 は、水素であるか又は、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、又は C_{1-12} アルコキシによって一置換されても独立的に多置換されてもよい C_{1-12} アルキルであり、

R_7 は、水素であるか又は、重水素、トリチウム、ハロゲン、又はヒドロキシルによって一置換されても多置換されてもよい C_{1-12} アルキルであり、

R_8 は、水素、重水素、トリチウム、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ（これらは、重水素、トリチウム、ハロゲン、又は C_{1-12} アルキルの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい）であり；

R_9 は、非存在 (null)、水素、重水素、トリチウム、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、又は C_{1-12} アルコキシ（これらは、重水素、トリチウム、ハロゲン、又は C_{1-12} アルキルの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい）であり；

n は、0、1、2、3、又は4であり；

それぞれの R は、独立して、水素、重水素、トリチウム、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、3～10員の飽和又は不飽和カルボシクリル、又はそれが結合している環と縮合している3～10員の飽和又は不飽和ヘテロシクリル（これらは、重水素、トリチウム、ハロゲン、又は C_{1-12} アルキルの1以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい）である]によって表される。

【0027】

いくつかの態様では、式(I)、式(Ia)、又は式(Ib)中の A_2 、 A_3 、 A_4 、及び A_5 の1つが N であって、残りは、それぞれ独立して CR_9 である。いくつかの態様で

は、式 (I)、式 (I a)、又は式 (I b) 中の A_2 、 A_3 、 A_4 、及び A_5 が、それぞれ独立して CR_9 である。ある態様では、式 (I)、式 (I a)、又は式 (I b) 中の A_2 、 A_3 、 A_4 、又は A_5 が、 R によってさらに置換される CR_9 である場合、 R_9 は、非存在である。

【0028】

いくつかの態様では、 n が 2 であり、 A_2 と A_5 が CH であり、 A_3 と A_4 が、それぞれ独立して、 R によってさらに置換される CH であり、 R は、独立してハロゲンである。

いくつかの態様では、式 (I)、式 (I a)、又は式 (I b) 中の R_1 と R_2 が、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-NR^aR^b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、3～10 員の飽和又は不飽和カルボシクリル、3～10 員の飽和又は不飽和ヘテロシクリルの 1 以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい置換又は未置換 C_{1-12} アルキルであり、ここで C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、3～10 員の飽和又は不飽和カルボシクリル、3～10 員の飽和又は不飽和ヘテロシクリルのそれぞれは、未置換であっても、 C_{1-12} アルキルによって一置換又は多置換されてもよく、

ここで R^a と R^b は、それぞれ独立して、水素、又は重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、又は C_{1-12} アルコキシによって一置換されても独立的に多置換されてもよい C_{1-12} アルキルより選択される、

又は R^a と R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン、ヒドロキシル、又は C_{1-12} アルキルによって一置換されても多置換されてもよい 3～10 員の飽和又は不飽和ヘテロシクリルを形成する。

【0029】

いくつかの態様では、式 (I)、式 (I a)、又は式 (I b) 中の R_1 と R_2 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、 N 、 O 、及び S より選択される 1 個以上の追加ヘテロ原子を含んでいてもよい 3～12 員の単環式又は多環式の環を形成し、これは、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、 $-NR^aR^b$ 、又は $-C_{1-12}$ アルキル $-NR^aR^b$ によって一置換されても独立的に多置換されてもよく、

ここで、 R^a と R^b は、それぞれ独立して、水素、又は、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、又は C_{1-12} アルコキシによって一置換されても独立的に多置換されてもよい C_{1-12} アルキルより選択される、

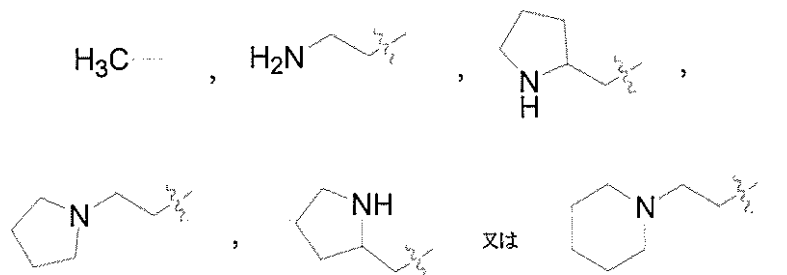
又は R^a と R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン、ヒドロキシル、又は C_{1-12} アルキルによって一置換されても多置換されてもよい、3～10 員の飽和又は不飽和ヘテロシクリルを形成する。

【0030】

いくつかの態様では、式 (I)、式 (I a)、又は式 (I b) 中の R_1 と R_2 がそれぞれ独立して、

【0031】

【化 5】



【0032】

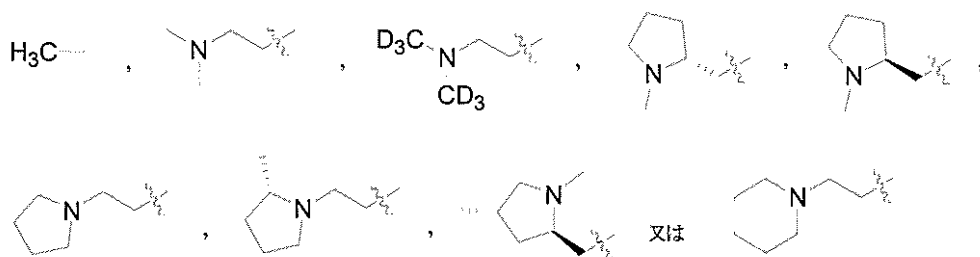
より選択され、これらは、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルコキシ、又は C_{1-12} アルキルによって一置換されても独立的に多置換されてもよく、ここで C_{1-12} アルキルは、重水素、トリチウム、ハロゲン、又はヒドロキシルによって一置換されても独立的に多置換されてもよい。

【0033】

いくつかの態様では、式(I)、式(Ia)、又は式(Ib)中の R_1 と R_2 がそれぞれ独立して、

【0034】

【化6】



10

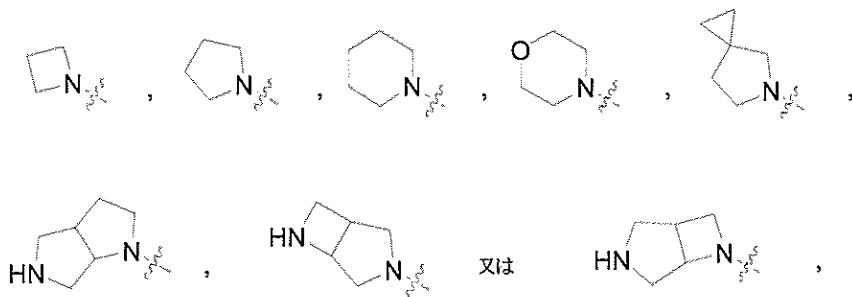
【0035】

より選択される。

いくつかの態様では、式(I)、式(Ia)、又は式(Ib)中の R_1 と R_2 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、

【0036】

【化7】



30

【0037】

より選択される3~12員の単環式又は多環式の環を形成し、これらは、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、 $-NR^aR^b$ 、又は $-C_{1-12}$ アルキル $-NR^aR^b$ によって一置換されても独立的に多置換されてもよい。

【0038】

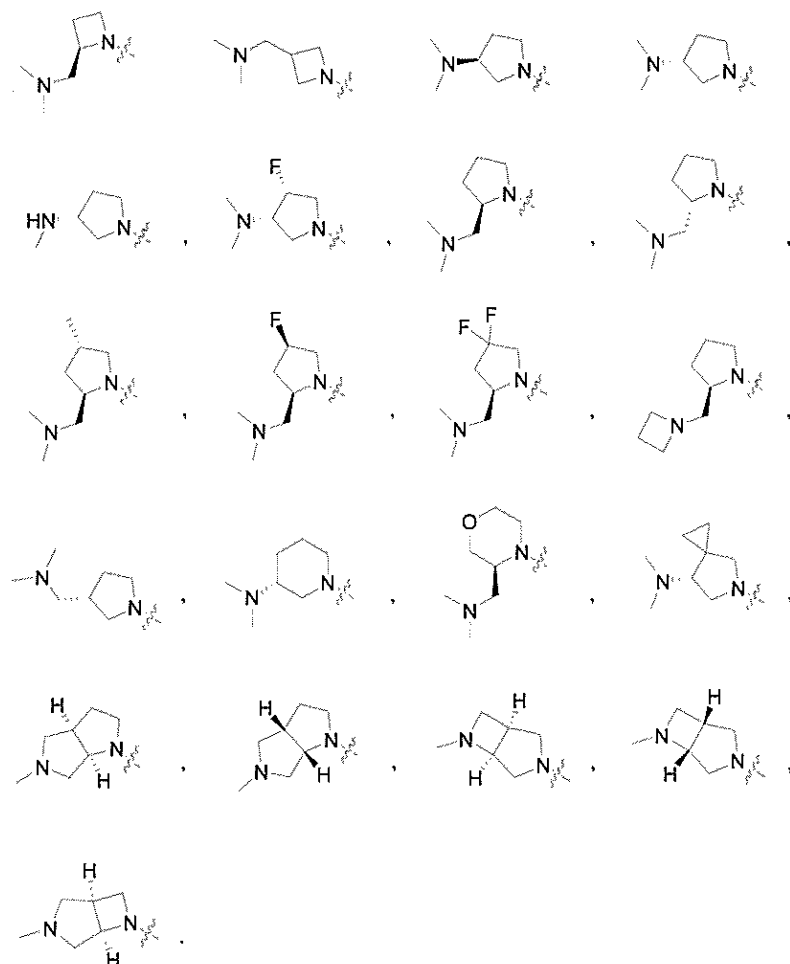
いくつかの態様では、式(I)、式(Ia)、又は式(Ib)中の R_1 と R_2 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、

【0039】

40

50

【化 8】



10

20

【0040】

を形成する。

いくつかの態様では、式 (I)、式 (I a)、又は式 (I b) 中の R_4 と R_5 が、それぞれ独立して、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、又は C_{1-12} アルコキシの 1 以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい、置換又は未置換 C_{1-6} アルキルである。いくつかの態様では、式 (I)、式 (I a)、又は式 (I b) 中の R_4 と R_5 が、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである。

【0041】

いくつかの態様では、式 (I)、式 (I a)、又は式 (I b) 中の R_4 と R_5 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O、及び S より選択される 1 個以上のヘテロ原子を含んでもよい 3 ~ 10 員の単環式又は多環式の環を形成し、これは、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキル、又は C_{1-12} アルコキシの 1 以上によって一置換されても独立的に多置換されてもよい。

40

【0042】

いくつかの態様では、式 (I)、式 (I a)、又は式 (I b) 中の R_6 が、水素、重水素、又はトリチウムである。

いくつかの態様では、式 (I)、式 (I a)、又は式 (I b) 中の R_7 が、メチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルである。

【0043】

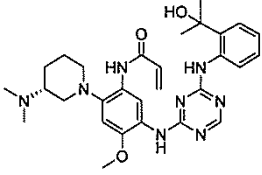
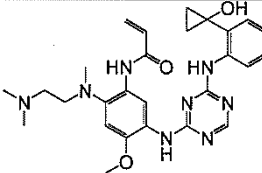
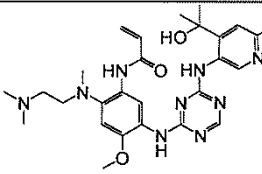
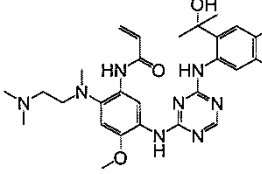
式 (I) の例示の化合物 1 ~ 化合物 98 を下記の表 1 に示す。

表 1. 例示の化合物 1 ~ 化合物 98

50

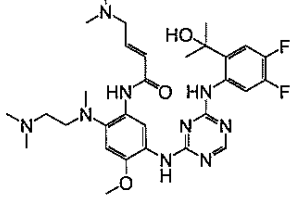
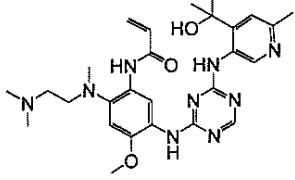
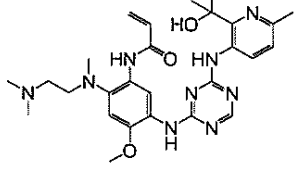
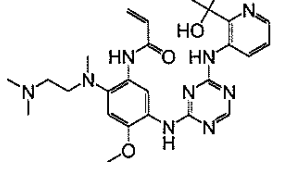
【 0 0 4 4 】

【 表 1 - 1 】

化合物番号	化合物の構造及び命名	
1	 (R)-N-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	10
2	 N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	20
3	 N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(6-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	30
4	 N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	40

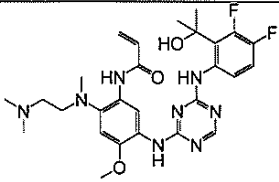
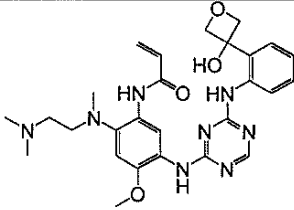
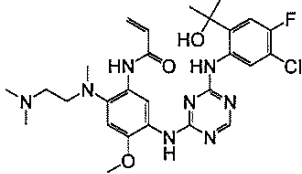
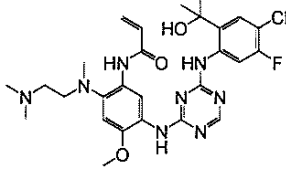
【 0 0 4 5 】

【表 1 - 2】

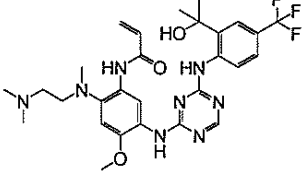
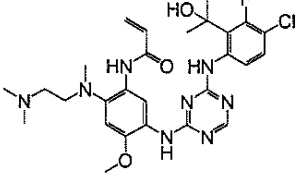
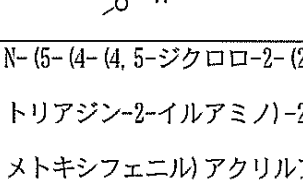
5	 (E)-N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エンアミド	10
6	 N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチルピリジン-3-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	20
7	 N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチルピリジン-3-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	30
8	 N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	40

【 0 0 4 6 】

【表 1 - 3】

9	
	N-(5-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
10	
	N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(2-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
11	
	N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
12	
	N-(5-(4-(4-クロロ-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【表 1 - 4】

13	
	N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
14	
	N-(5-(4-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
15	
	N-(5-(4-(4,5-ジクロロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
16	
	N-(5-(4-(4-クロロ-3,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【 0 0 4 8 】

10

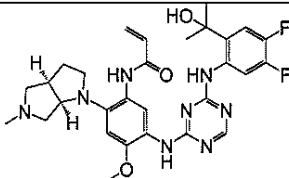
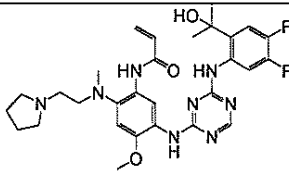
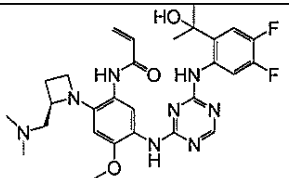
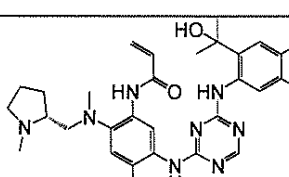
20

30

40

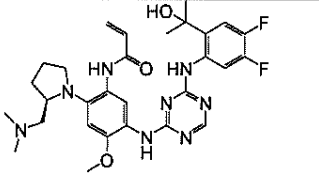
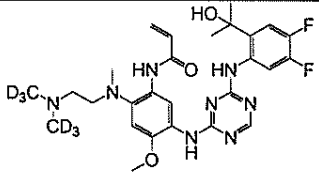
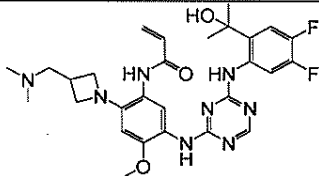
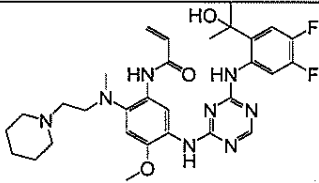
50

【 0 0 4 9 】

17	 N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((3aR,6aR)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)フェニル)アクリルアミド
18	 N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド
19	 (R)-N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
20	 (R)-N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド

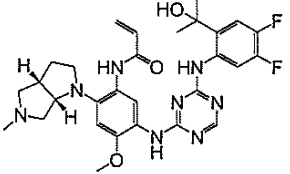
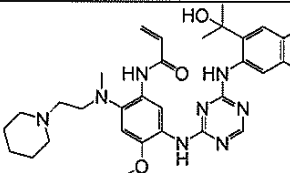
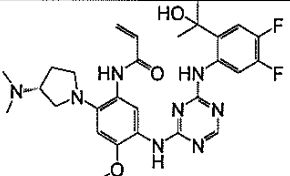
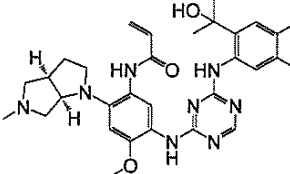
40

【表 1 - 6】

21	 (R)-N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	10
22	 N-(2-(2-(ビス(メチル-d₃)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	20
23	 N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	30
24	 N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド	40

【 0 0 5 0 】

【表 1 - 7】

25	
	N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(3aS, 6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)フェニル)アクリルアミド
26	
	N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル(2-ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド
27	
	(R)-N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
28	
	N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(3aR, 6aR)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)フェニル)アクリルアミド

【 0 0 5 1 】

10

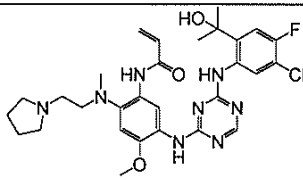
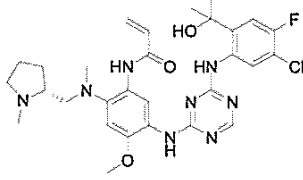
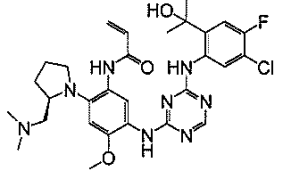
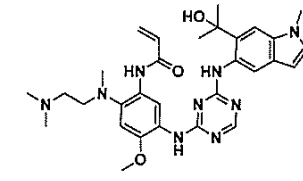
20

30

40

50

【表 1 - 8】

29	 N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド
30	 (R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル(1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド
31	 (R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
32	 N-(2-((2-((ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-インドール-5-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【 0 0 5 2 】

10

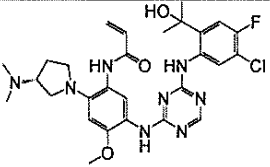
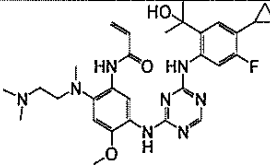
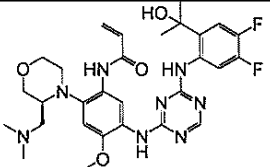
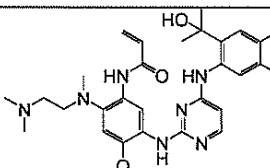
20

30

40

50

【表 1 - 9】

33	
	(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
34	
	N-(5-(4-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
35	
	(S)-N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
36	
	(N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド)

【 0 0 5 3】

10

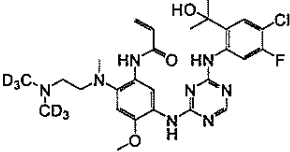
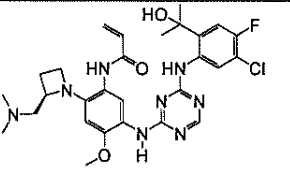
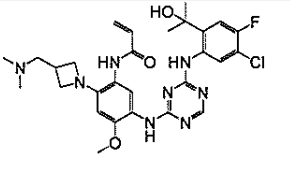
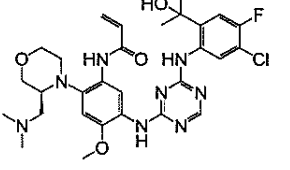
20

30

40

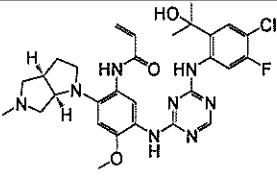
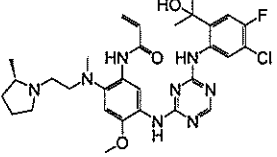
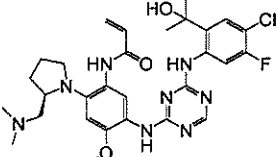
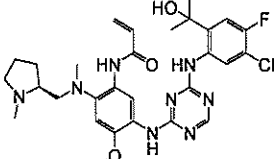
50

【表 1 - 10】

37	 N-(2-((2-(bis(メチル-d₃)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-((4-(4-クロロ-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	10
38	 (R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	20
39	 N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	30
40	 (S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	40

【0054】

【表 1 - 1 1】

41	 N-(5-(4-(4-クロロ-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((3aR,6aR)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピローール-1(2H)-イル)フェニル)アクリルアミド
42	 (S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル(2-(2-メチルピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド
43	 (R)-N-(5-(4-(4-クロロ-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
44	 (S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド

【 0 0 5 5 】

10

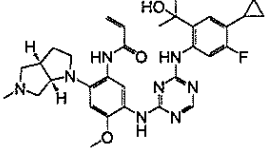
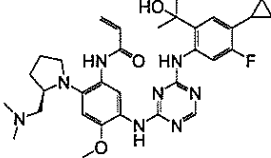
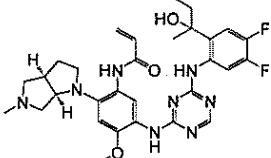
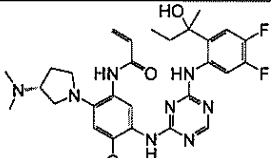
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

45	 N-(5-(4-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((3aR, 6aR)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)フェニル)アクリルアミド
46	 (R)-N-(5-(4-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
47	 N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((3aR, 6aR)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)フェニル)アクリルアミド
48	 N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0056】

10

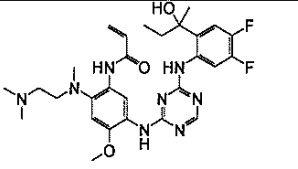
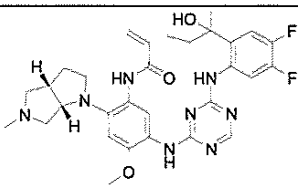
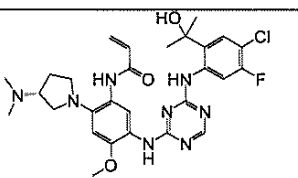
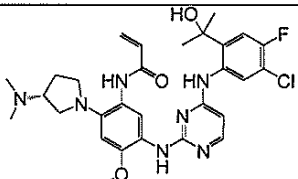
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

49	 N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
50	 N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((3a<i>S</i>, 6a<i>S</i>)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-<i>b</i>]ピロール-1(2<i>H</i>)-イル)フェニル)アクリルアミド
51	 (<i>R</i>)-N-(5-(4-(4-クロロ-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
52	 (<i>R</i>)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【 0 0 5 7】

10

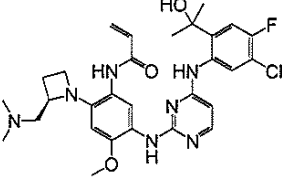
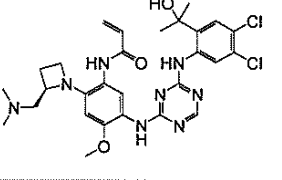
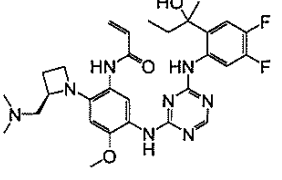
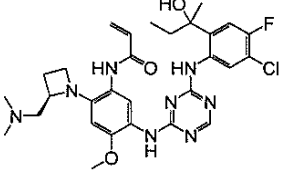
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

53	
	(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
54	
55	
56	
	N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(R)-2-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【 0 0 5 8】

10

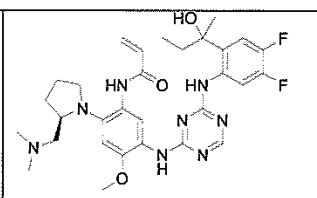
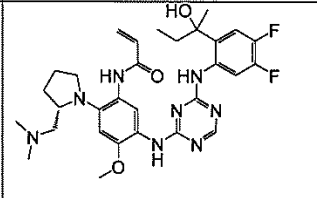
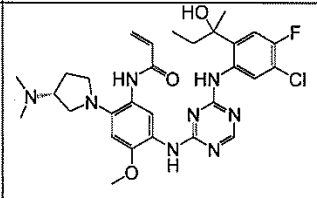
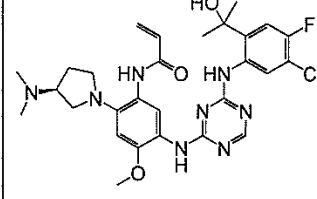
20

30

40

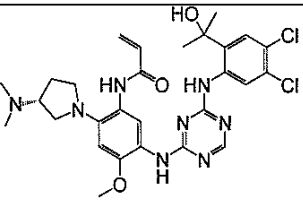
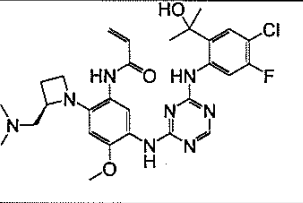
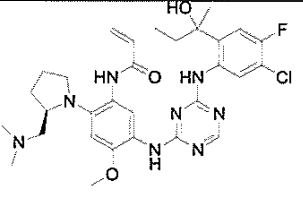
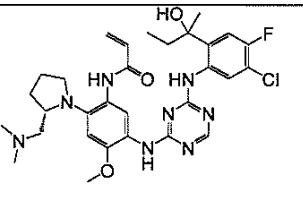
50

【表 1 - 1 5】

57	 N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5- トリアジン-2-イルアミノ)-2-((R)-2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1- イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	10
58	 N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5- トリアジン-2-イルアミノ)-2-((S)-2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1- イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	20
59	 N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)- 1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)- 4-メトキシフェニル)アクリルアミド	30
60	 (S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル) フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((S)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	40

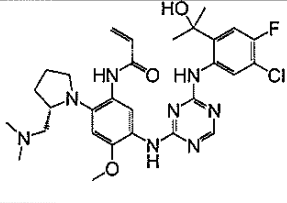
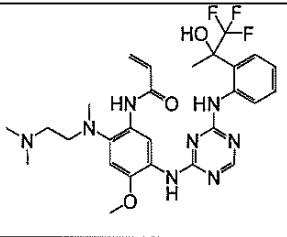
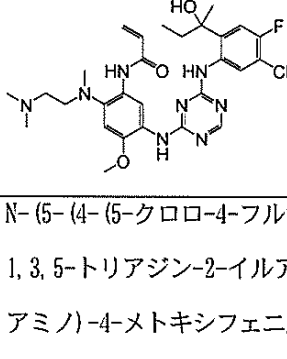
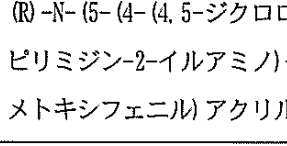
【0059】

【表 1 - 1 6】

61	 (R)-N-(5-(4-(4,5-ジクロロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	10
62	 (R)-N-(5-(4-(4-クロロ-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	20
63	 N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((R)-2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	30
64	 N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((S)-2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	40

【 0 0 6 0】

【表 1 - 17】

65	
	(S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
66	
	N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシ-5-(4-(2-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド
67	
	N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
68	
	(R)-N-(5-(4-(4,5-ジクロロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0061】

10

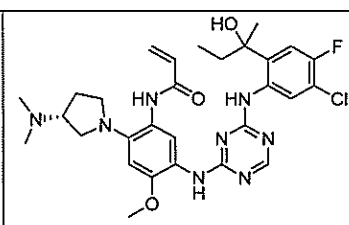
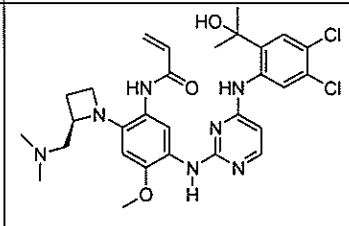
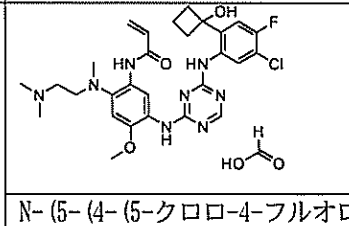
20

30

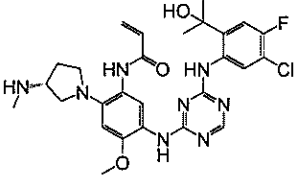
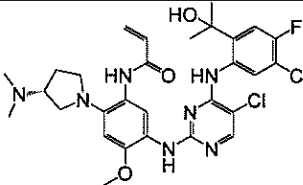
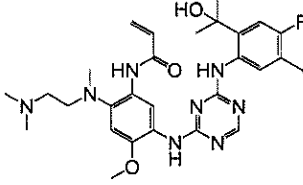
40

50

【表 1 - 1 8】

69/70	 N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-((R)-2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド 又は N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-((S)-2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	10
71	 (R)-N-(5-(4-(4,5-ジクロロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-((2-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	20
72	 N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシシクロプロチル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド・ギ酸塩	30

【表 1 - 1 9】

73	
	(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド
74	
	(R)-N-(5-(5-(5-クロロ-4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
75	
	N-(5-(4-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0063】

10

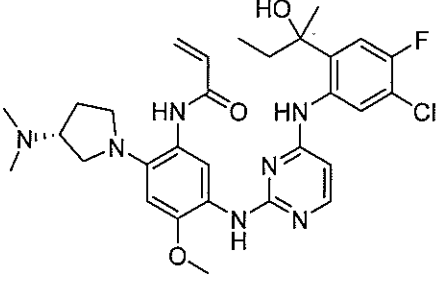
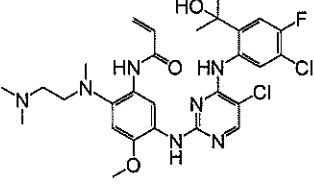
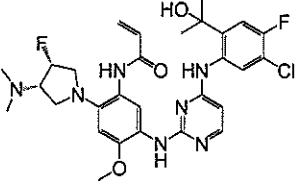
20

30

40

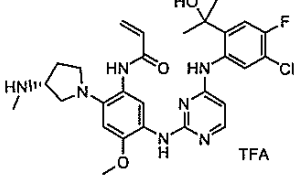
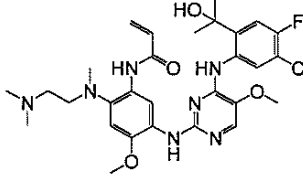
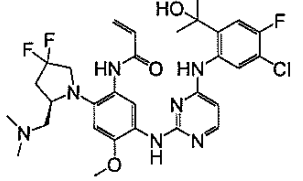
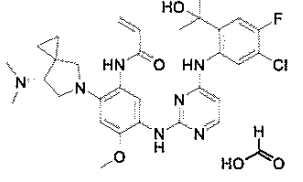
50

【表 1 - 2 0】

76/77	 N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-((R)-2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド 又は N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-((S)-2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	10
78	 N-(5-(5-クロロ-4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	20
79	 N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-((3S,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド	30

【 0 0 6 4】

【表 1 - 2 1】

80	
	(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド TFA 塩
81	
	N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニルアミノ)-5-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
82	
	(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2-((2-(ジメチルアミノ)メチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
83	
	(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(7-(ジメチルアミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド・ギ酸塩

【 0 0 6 5 】

10

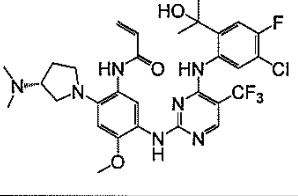
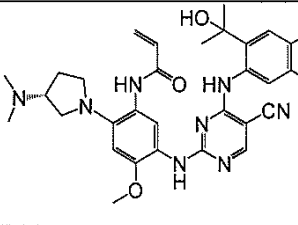
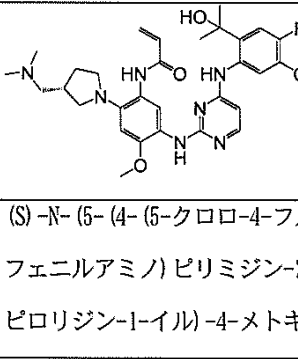
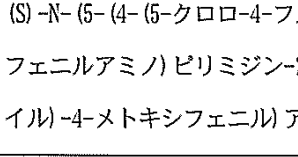
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

84	
	(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
85	
	(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-5-シアノピリミジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
86	
	(S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(3-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
87	
	(S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【 0 0 6 6 】

10

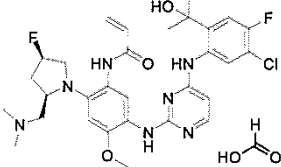
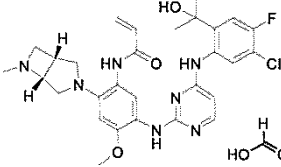
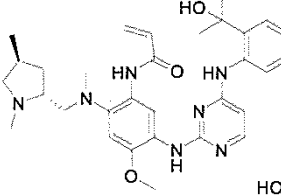
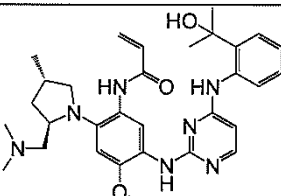
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

88	 N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-((2R,4R)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル) アクリルアミド・ギ酸塩
89	 N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((1R,5R)-6-メチル-3,6-ジアザビスクロ [3.2.0] ヘプタン-3-イル)フェニル) アクリルアミド・ギ酸塩
90	 N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(((2R,4S)-1,4-ジメチルピロリジン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル) アクリルアミド・ギ酸塩
91	 N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-((2R,4S)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル) アクリルアミド

【0067】

10

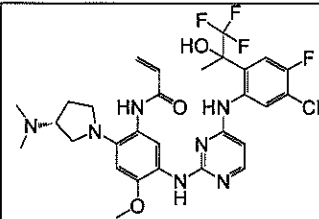
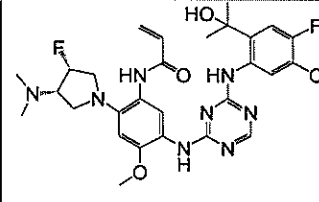
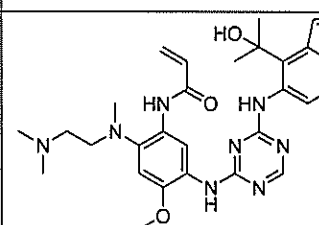
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

92		
	N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニルアミノ) ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル) アクリルアミド	10
93		
	N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル) アクリルアミド	20
94		
	N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル) アクリルアミド	30

【 0 0 6 8 】

10

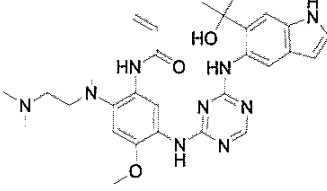
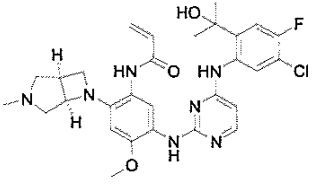
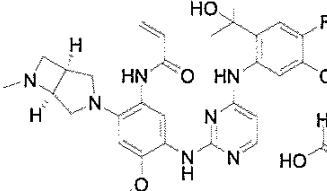
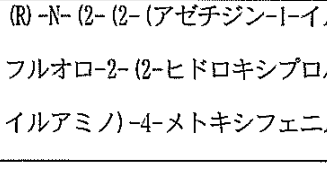
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

95	
	N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
96	
	N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((1S,5R)-3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)フェニル)アクリルアミド
97	
	N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((1S,5S)-3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル)フェニル)アクリルアミド・ギ酸塩
98	
	(R)-N-(2-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル)-5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド・ギ酸塩

【0069】

明確化のために別々の態様の文脈において記載される本開示のある特徴が単一の態様において一緒に提供されることもあり得ると理解される。逆に、簡潔化のために単一の文脈において記載される本開示の様々な特徴が別々に、又はある好適な副結合において提供されることもあり得る。

【0070】

本開示の様々な場所で、連結する置換基について記載される。その構造に明らかに連結基が必要とされる場合、その基について収載されるマーカッシュ変数 (markush variables) は、複数の連結基であると理解される。例えば、その構造に連結基が必要とされて、

その変数についてのマーカッシュ群の定義に「アルキル」が収載されるならば、その「アルキル」は、連結するアルキレン基を表すと理解される。

【0071】

本明細書に使用されるように、ある化学基に言及する場合の「置換される (substituted)」という用語は、その化学基が置換基によって除去されて置き換わる1個以上の水素原子を有することを意味する。本明細書に使用されるように、「置換基」という用語は、当該技術分野で知られている通常の意味を有して、親基へ共有結合的に付くか又は適宜縮合する化学部分を意味する。本明細書に使用されるように、「置換されてもよい (optionally substituted)」又は「置換されてもよい (optionally ... substituted)」という用語は、その化学基が置換基を有さない (即ち、未置換である) 場合もあれば、1以上の置換基を有する (即ち、置換される) 場合もあることを意味する。所与の原子での置換が原子価によって制限されることを理解されたい。

10

【0072】

本明細書に使用されるように、「 C_{i-j} 」という用語は、炭素原子数の範囲を示し、ここで i と j は整数であって、炭素原子数の範囲には、終点 (即ち、 i と j) とその間の各整数点が含まれて、ここで i の集合は、 $\{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, \text{又は} 10\}$ を含み、 j は、 i より大きくて、 j の集合は、 $\{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, \text{又は} 40\}$ を含む。例えば、 C_{1-6} は、1～6個の炭素原子の範囲を示して、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、及び6個の炭素原子が含まれる。

20

【0073】

本明細書に使用されるように、「アルキル」という用語は、別の用語の一部としても、独立的にも使用されても、飽和の炭化水素鎖を意味し、上記に言及した炭化水素鎖は、直鎖でも分岐鎖でもよい。「 C_{i-j} アルキル」という用語は、 $i \sim j$ 個の炭素原子を有するアルキルを意味する。いくつかの態様において、アルキル基は、1～12、1～8、1～6、1～4、1～3、又は1～2個の炭素原子を含有する。飽和アルキル基の例には、限定されないが、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル；2-メチル-1-ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、等のような高級同族体が含まれる。

30

【0074】

本明細書に使用されるように、「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素より選択される原子を意味する。

本明細書に使用されるように、「シアノ」という用語は、式： $-CN$ の基を意味する。

【0075】

本明細書に使用されるように、「ヒドロキシル」という用語は、式： $-OH$ の基を意味する。

40

本明細書に使用されるように、「アルコキシ」という用語は、別の用語の一部としても、独立的にも使用されても、式： $-O-$ アルキルの基を意味する。「 C_{i-j} アルコキシ」という用語は、該アルコキシ基のアルキル部分が $i \sim j$ 個の炭素原子を有することを意味する。いくつかの態様において、アルキル部分は、1～12、1～10、1～8、1～6、1～5、1～4、1～3、又は1～2個の炭素原子を有する。アルコキシ基の例には、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ (例、 n -プロポキシとイソプロポキシ)、 t -ブトキシ、等が含まれる。

【0076】

本明細書に使用されるように、「カルボシクリル」という用語は、別の用語の一部としても、独立的にも使用されても、すべての環原子が炭素であって、少なくとも3個の環形成炭素原子を含有するあらゆる環を意味する。いくつかの態様において、カルボシクリルは

50

、3～12個の環形成炭素原子、3～10個の環形成炭素原子、3～8個の環形成炭素原子、又は4～8個の環形成炭素原子を含有し得る。カルボシクリル基は、飽和であっても、部分的に不飽和であってもよい。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、飽和した環式アルキル基であり得る。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、少なくとも1つの二重結合をその環系中に含有する不飽和の環式アルキル基であり得る。いくつかの態様では、不飽和カルボシクリル基が1以上の芳香環を含有し得る。

【0077】

カルボシクリル基には、単環式又は多環式の環（複数）が含まれる（例えば、2、3、又は4個の縮合環、架橋環、又はスピロ環を有する）可能性がある。単環式カルボシクリル基の例には、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、等が含まれる。本明細書に使用されるように、「スピロ環」という用語は、2つの環が唯一の共通原子を介して連結している環系を意味し；「縮合環」という用語は、2つの環が2個の隣接原子を共有している環系を意味し；そして、「架橋環」という用語は、2個の環が3個以上の原子を共有している環系を意味する。スピロカルボシクリルの例には、限定されないが、スピロ〔5.5〕ウンデカン、スピロペンタジエン、スピロ〔3.6〕デカン、等が含まれる。縮合カルボシクリルの例には、限定されないが、ナフタレン、ベンゾピレン、アントラセン、アセナフテン、フルオレン、等が含まれる。架橋カルボシクリルの例には、限定されないが、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプタン、ビスクロ〔2.2.2〕オクタン、ビスクロ〔3.3.1〕ノナン、ビスクロ〔3.3.3〕ウンデカン、等が含まれる。

【0078】

本明細書に使用されるように、「ヘテロシクリル」という用語は、1個以上（例、1、2、又は3個）の環原子が、限定されないが、酸素、イオウ、窒素、リン、等が含まれるヘテロ原子に置き換わっているカルボシクリル基を意味する。いくつかの態様において、ヘテロシクリルは、飽和ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、ヘテロシクリルは、1以上の二重結合をその環系中に有する不飽和ヘテロシクリルである。いくつかの態様では、不飽和ヘテロシクリル基が1以上の芳香環を含有し得る。

【0079】

ヘテロシクリル基には、単環式又は多環式の環（複数）が含まれる（例えば、2、3、又は4個の縮合環、架橋環、又はスピロ環を有する）可能性がある。例示の単環式ヘテロシクリル基には、限定されないが、ピロリジル、テトラヒドロフラン、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、等が含まれる。スピロヘテロシクリルの例には、限定されないが、スピロピラン、スピロオキサジン、等が含まれる。縮合ヘテロシクリルの例には、限定されないが、キノリン、イソキノリン、キノリジン、キナゾリン、プテリジン、クロメン、イソクロメン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、プリン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチエニル、カルバゾール、フェナジン、フェノチアジン、フェナントリジン基、等が含まれる。架橋ヘテロシクリルの例には、限定されないが、モルファン、ヘキサメチレンテトラミン、1,4-ジアザビスクロ〔2.2.2〕オクタン（DABCO）、等が含まれる。

【0080】

本明細書に使用されるように、「i～j員」という用語は、i～j個の環形成原子を有するカルボシクリル基又はヘテロシクリル基に言及する。例えば、「3～10員カルボシクリル」は、3～10（例、3、4、5、6、7、8、9、又は10）個の環形成員を有するカルボシクリル基を意味し；「3～10員ヘテロシクリル」は、3～10（例、3、4、5、6、7、8、9、又は10）個の環形成員を有するヘテロシクリルを意味する。いくつかの態様では、カルボシクリル基又はヘテロシクリル基が、3～10員、3～8員、3～6員、又は4～6員である。例えば、ピペリジニルは6員ヘテロシクリルの例であり、ピラゾリルは5員ヘテロシクリルの例であり、ピリジルは6員ヘテロシクリルの例であり、そして1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンは、10員カルボシクリルの例

である。

【0081】

本明細書に使用されるように、「芳香族基」又は「芳香環」という用語は、少なくとも1つの環中の環形成原子間で交替する二重結合と単結合を有する、単環式又は多環式のカルボシクリル又はヘテロシクリル部分を意味する。いくつかの態様において、芳香環は、5～12、5～10、5～8、6～12、6～10、又は6～8個の環形成原子を有する（即ち、5～12、5～10、5～8、6～12、6～10、又は6～8員である）。炭素環式芳香族基の例には、限定されないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニル、等が含まれる。いくつかの態様において、複素環式芳香族基は、5員又は6員である。例示の5員複素環式芳香族基は、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、等である。例示の6員複素環式芳香族基は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、及びピリダジニルである。

10

【0082】

本開示の「化合物」には、他に特定されなければ、図示される構造のすべての立体異性体、幾何異性体、及び互変異性体が含まれると企図される。

「立体異性体」という用語は、不斉化合物（例、1個以上の非対称的に置換された炭素原子－「不斉中心」を有する化合物）の様々な立体異性配置（例、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びラセミ体）のいずれにも言及する。不斉中心を含有する本開示の化合物は、光学活性型（エナンチオマーとジアステレオマー）又は光学不活性型（ラセミ体）で単離することができる。「エナンチオマー」という用語には、互いに重ね合わせられない鏡像である立体異性体の対が含まれる。エナンチオマーの対の1:1混合物は、「ラセミ混合物」である。「ジアステレオマー」又は「ジアステレオ異性体」という用語には、少なくとも2個の不斉原子を有するが互いの鏡像ではない立体異性体が含まれる。1個以上の不斉中心を含有するある化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー、又は他の立体異性型を生じる場合があって、これらは、絶対配置に関して、カーン・インゴルド・プレローグ順位則に従って、それぞれの不斉中心で（R）－又は（S）－と定義され得る。その絶対配置が未知である分割化合物は、不斉中心で「or（又は）」の用語を使用して指定することができる。ラセミ混合物より光学活性型をいかに製造すべきかの方法は、HPLCによる分割又は立体選択的合成のように、当該技術分野で知られている。

20

30

【0083】

「幾何異性体」又は「シス（cis）及びトランス（trans）異性体」は、同じ式の化合物に言及するが、それらの官能基は、三次元空間において異なる配向へ回転している。「互変異性体」という用語には、同じ式と全電荷を有する異性体のプロトン化状態の化合物であるプロトトロピック（prototropic）互変異性体が含まれる。プロトトロピック互変異性体の例には、限定されないが、ケトン－エノールの対、アミド－イミド酸の対、ラクタム－ラクチムの対、エナミン－イミンの対、及び1つのプロトンが複素環式系の2以上の位置を占有し得る環状形態、例えば、1H－及び3H－イミダゾール、1H－、2H－及び4H－1,2,4-トリアゾール、1H－及び2H－イソインドール、並びに1H－及び2H－ピラゾールが含まれる。互変異性体は、平衡状態であり得るか又は適正な置換によって一方の型へ立体的に拘束される可能性がある。名称又は構造によって一方の特別な互変異性型として同定される本開示の化合物には、他に特定されなければ、他の互変異性型も含まれると企図される。

40

【0084】

本開示の「化合物」には、該化合物中の原子のすべての同位体も含まれると企図される。原子の同位体には、原子数が同一でも質量数が異なる原子が含まれる。例えば、本開示の「化合物」中の水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素、塩素、臭素、又はヨ

50

ウ素には、限定されないが、 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{14}N 、 ^{15}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{36}S 、 ^{17}F 、 ^{19}F 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{127}I 、及び ^{131}I のような、それらの同位体も含まれるものとする。いくつかの態様では、水素に、軽水素 (protium)、重水素、及びトリチウムが含まれる。いくつかの態様では、炭素に ^{12}C と ^{13}C が含まれる。

【0085】

また、本開示の「化合物」は、非溶媒和型だけでなく、例えば、水和型のような溶媒和型、固体型でも存在し得て、本開示には、すべてのそのような溶媒和型と非溶媒和型が含まれると企図されると理解されたい。

【0086】

さらに、本開示の「化合物」は、医薬的に許容される塩又はエステルの形態で存在し得ると理解されたい。

本明細書に使用されるように、「医薬的に許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題又は合併症を引き起こすことなく、妥当な利益／リスク比に見合っ、ヒト及び動物の組織と接触する使用に、健全な医学的判断の範囲内で適している、化合物、物質、組成物、及び／又は剤形に言及する。いくつかの態様では、医薬的に許容される化合物、物質、組成物、及び／又は剤形が、動物、より特別にはヒトにおける使用について、規制当局（アメリカ食品医薬品局、中国食品医薬品局、又は欧州医薬品庁のような）によって承認されたか又は一般的に認知された薬局方（米国薬局方、中国薬局方、又は欧州薬局方のような）に記載されたものに言及する。

【0087】

本明細書に使用されるように、「医薬的に許容される塩」は、既存の酸性部分（例、カルボキシル、等）又は塩基部分（例、アミン、アルカリ、等）をその塩型へ変換することによってその親化合物が修飾される、本開示の化合物の誘導体言及する。多くの事例では、本開示の化合物が、アミノ及び／又はカルボキシル基又はそれらの類似基の存在によって、酸塩及び／又は塩基塩を形成することが可能である。そして、「医薬的に許容される塩」には、典型的には、生物学的にも他の点でも望まれなくはない、親化合物の生物学的有効性及び特性を保持する酸付加塩又は塩基付加塩が含まれる。

【0088】

本明細書に使用されるように、「医薬的に許容されるエステル」は、生体内で (in vivo) 加水分解するエステル言及して、ヒトの体内で容易に分解して、親化合物又はその塩を放出するもの含まれる。このようなエステルは、本明細書に定義されるようなプロドラッグとして作用することができる。エステルは、本明細書に記載される化合物上のアミン、ヒドロキシ、又はカルボキシルの側鎖とともに生成され得る。例えば、開示化合物がアルコール官能基を含有するならば、そのアルコール基の水素原子を、限定されないが、カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルフィン酸、スルホン酸、及びボロン酸の基が含まれるような酸性基で置き換えることによって、エステルを生成することができる。このようなエステルを作製するための手順と特定基については当業者によく知られていて、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Greene and Wuts, 「有機合成の保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」第3版、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ、ニューヨーク州ニューヨーク (1999) のような参考情報元に容易に見出すことができる。

【0089】

本開示の化合物の好適な医薬的に許容される塩には、例えば、例えば無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、等）又は有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、トリメシン酸、クエン酸、乳酸、フェニル酢酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナパジシル酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、サリチル酸、スルホサリチル酸、等）より誘導することができる酸付加塩が含まれる。いくつ

かの態様において、本開示の化合物の医薬的に許容される塩は、ギ酸塩である。いくつかの態様において、本開示の化合物の医薬的に許容される塩は、T F A 塩である。本開示の化合物の好適な医薬的に許容される塩には、例えば、例えば無機塩基（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩と、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、銅、等のような、周期律表のⅠ～ⅩⅠⅠ列由来の金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩）又は有機塩基（例えば、一級アミン、二級アミン、及び三級アミン、天然に存在する置換アミンが含まれる置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂、等）より誘導することができる塩基付加塩も含まれる。ある種の有機アミンには、限定されないが、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート（choline）、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン、及びトロメタミンが含まれる。当業者であれば、本例に示したものの以外の酸／塩基付加塩を生成するのに追加の酸又は塩基も可能であり得ることを理解されよう。例えば、「レミントン製薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」第20版、マック・パブリッシング・カンパニー、ペンシルヴェニア州イーストン（1985）と、「医薬塩ハンドブック：特性、選択、及び使用（Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use）」Stahl and Wermuth 著、Wiley-VCH, ワインハイム、ドイツ（2002）には、追加の好適な塩のリストを見出し得る。

【0090】

本開示には、本開示の化合物の活性中間体、活性代謝産物、及びプロドラッグも含まれる。本明細書に使用されるように、「活性中間体」は、最終合成化合物と同じか又は本質的に同じ生理活性を明示する、合成プロセスにおける中間化合物を意味する。

【0091】

本明細書に使用されるように、「活性代謝産物」は、動物又はヒトの体内での代謝又は生体内変化により産生される、その特定化合物と同じか又は本質的に同じ生理活性を明示する、本開示の化合物又はその塩又はプロドラッグの分解産物又は最終産物を意味する。そのような代謝産物は、例えば、投与される化合物又はその塩又はプロドラッグの酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的開裂、等より生じる場合がある。

【0092】

本明細書に使用されるように、「プロドラッグ」は、動物又はヒト被験者へ投与されるときに活性のある親薬物を放出する化合物又はコンジュゲートを意味する。プロドラッグは、その修飾物が定型的な操作において、又は生体内のいずれかで親化合物へ開裂されるようなやり方で、該化合物中に存在する官能基を修飾することによって製造することができる。プロドラッグには、その中のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、又はカルボキシル基がある基へ結合して、哺乳動物の被験者へ投与されるときに、開裂してフリーのヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、又はカルボキシル基をそれぞれ生成する化合物が含まれる。プロドラッグの例には、限定されないが、本開示の化合物中のアルコール及びアミン官能基の酢酸エステル、ギ酸エステル、及び安息香酸エステル誘導体が含まれる。プロドラッグの製造及び使用については、そのいずれもがその全体において参照により本明細書に取り込まれる、T. Higuchi and V. Stella「新規送達系としてのプロドラッグ（Pro-drugs as Novel Delivery Systems）」A. C. S. シンポジウムシリーズ、第14巻と「ドラッグデザインにおける生物可逆性担体（Bioreversible Carriers in Drug Design）」Edward B. Roche（監修）American Pharmaceutical Association and Pergamon Press（1987）に考察されている。

【0093】

他に特定されなければ、「E r b B」又は「野生型E r b B」は、正常なE r b Bファミリーメンバーに言及する。1つの側面において、本開示は、E r b Bファミリーキナーゼ（例、EGFR、Her2、Her3、及び／又はHer4）の阻害化合物を提供する。いくつかの態様において、本開示の化合物は、E r b Bファミリーキナーゼの野生型（WT）と変異型をともに阻害することができる。いくつかの態様において、本開示の化合物は、対応する野生型E r b Bファミリーキナーゼに比べて、E r b Bファミリーキナー

10

20

30

40

50

ぜの少なくとも1つの変異の選択的阻害剤である。本明細書に使用されるように、「変異」という用語は、E r b Bタンパク質に対するあらゆる変異に言及し、「変異体」又は「変異型」は、前記変異を含有するタンパク質に言及する。例示のE r b Bの変異には、限定されないが、E G F R中のL 8 5 8 R、T 7 9 0 M、G 7 1 9 S、G 7 1 9 X、d e l E 7 4 6 - A 7 5 0、A 7 6 3 _ Y 7 6 4 i n s F Q E A、V 7 6 9 _ D 7 7 0 i n s A S V、H 7 7 3 _ V 7 7 4 i n s N P H、等と、H e r 2中のエクソン2 0 i n s Y V M Aが含まれる。いくつかの態様において、本開示の化合物は、野生型E G F Rに比べて、E G F Rの少なくとも1つの変異の選択的阻害剤である。いくつかの態様において、本開示の化合物は、野生型H e r 2に比べて、H e r 2の少なくとも1つの変異の選択的阻害剤である。いくつかの態様において、E G F Rの少なくとも1つの変異は、点変異（例、L 8 5 8 R、T 7 9 0 M）である。いくつかの態様において、E G F Rの少なくとも1つの変異は、欠失変異（例、d e l E 7 4 6 - A 7 5 0）である。いくつかの態様において、E G F Rの少なくとも1つの変異は、挿入変異（例、E G F Rエクソン2 0 V 7 6 9 _ D 7 7 0 i n s A S V、エクソン2 0 H 7 7 3 _ V 7 7 4 i n s N P H）である。いくつかの態様において、E G F Rの少なくとも1つの変異は、活性化変異（例、L 8 5 8 R、G 7 1 9 S、又はd e l E 7 4 6 - A 7 5 0）である。いくつかの態様において、E G F Rの少なくとも1つの変異は、薬剤耐性変異（例、エクソン2 0 _ T 7 9 0 M）である。ある態様では、E G F Rの少なくとも1つの変異がT 7 9 0 Mである。いくつかの態様では、提供される化合物がT 7 9 0 M / L 8 5 8 R同時変異を選択的に阻害して、野生型E G F R阻害に関して控え目である。

10

20

【0094】

本明細書に使用されるように、野生型E G F R / H e r 2の阻害に比較して使用される場合の「選択的に阻害する」という用語は、提供される化合物が、本明細書に記載される少なくとも1つのアッセイ（例、生化学的アッセイ又は細胞アッセイ）において、E G F R / H e r 2の少なくとも1つの変異（即ち、少なくとも1つの点変異、少なくとも1つの欠失変異、少なくとも1つの挿入変異、少なくとも1つの活性化変異、少なくとも1つの耐性変異、又は少なくとも1つの欠失変異と少なくとも1つの点変異の組合せ）の阻害剤としてより強力であることを意味する。いくつかの態様において、野生型E G F Rの阻害に比較して使用される場合の「選択的に阻害する」という用語は、提供される化合物が、本明細書に定義されて記載されるような、E G F Rの少なくとも1つの変異の阻害剤として、野生型E G F Rに比べて、少なくとも100倍、少なくとも50倍、少なくとも45倍、少なくとも40倍、少なくとも35倍、少なくとも30倍、少なくとも25倍、少なくとも20倍、少なくとも15倍、少なくとも10倍、少なくとも5倍、少なくとも4倍、少なくとも3倍、少なくとも2倍、少なくとも1.5倍、又は少なくとも1.25倍強力であることを意味する。いくつかの態様において、野生型E G F Rの阻害に比較して使用される場合の「選択的に阻害する」という用語は、提供される化合物が、本明細書に定義されて記載されるような、E G F Rの少なくとも1つの変異の阻害剤として、野生型E G F Rに比べて、1500倍まで、1200倍まで、1000倍まで、800倍まで、600倍まで、400倍まで、200倍まで、100倍まで、50倍まで、10倍まで強力であることを意味する。本明細書に使用されるように、「野生型E G F Rに関して控え目である」という用語は、上記に定義されて本明細書に記載されるような、E G F Rの少なくとも1つの変異の前記選択的阻害剤が、本明細書に記載されるような少なくとも1つのアッセイ（例、実施例において詳しく記載される、生化学的アッセイ又は細胞アッセイ）の検出上限内で野生型E G F Rを阻害し得ないことを意味する。いくつかの態様において、「野生型E G F Rに関して控え目である」という用語は、提供される化合物が少なくとも10 μ M、少なくとも9 μ M、少なくとも8 μ M、少なくとも7 μ M、少なくとも6 μ M、少なくとも5 μ M、少なくとも3 μ M、少なくとも2 μ M、又は少なくとも1 μ MのI C₅₀で野生型E G F Rを阻害することを意味する。

30

40

【0095】

いくつかの態様では、本開示の化合物が、野生型E G F R及び／又はE G F R変異体の

50

リン酸化を0.1~1000nM、好ましくは0.1~600nM、1~600nM、0.1~500nM、1~500nM、0.1~400nM、1~400nM、0.1~300nM、1~300nM、0.1~200nM、1~200nM、0.1~100nM、1~100nM、0.1~80nM、0.1~50nM、0.1~40nM、0.1~30nM、0.1~20nM、0.1~10nM、又は0.1~5nM、より好ましくは0.1~20nM、0.1~10nM、又は0.1~5nMのIC₅₀値で阻害する。

【0096】

いくつかの態様では、本開示の化合物が、野生型Her2及び／又はHer2変異体のリン酸化を、0.1~1000nM、好ましくは0.1~600nM、1~600nM、0.1~500nM、1~500nM、0.1~400nM、1~400nM、0.1~300nM、1~300nM、0.1~200nM、1~200nM、0.1~100nM、1~100nM、0.1~80nM、0.1~50nM、0.1~40nM、0.1~30nM、0.1~20nM、0.1~10nM、又は0.1~5nM、より好ましくは0.1~20nM、0.1~10nM、又は0.1~5nMのIC₅₀値で阻害する。

【0097】

いくつかの態様では、本開示の化合物が、野生型EGFR及び／又はEGFR変異体担持細胞の増殖を、1~1000nM、好ましくは1~800nM、1~600nM、1~500nM、1~400nM、1~300nM、1~300nM、1~200nM、1~100nM、1~80nM、1~60nM、1~40nM、1~20nM、又は1~10nM、より好ましくは1~300nM、1~200nM、1~100nM、1~80nM、1~60nM、1~40nM、1~20nM、又は1~10nMのGI₅₀値で阻害する。

【0098】

いくつかの態様では、本開示の化合物が、野生型Her2及び／又はHer2変異体担持細胞の増殖を、1~1000nM、好ましくは1~800nM、1~600nM、1~500nM、1~400nM、1~300nM、1~300nM、1~200nM、1~100nM、1~80nM、1~60nM、1~40nM、1~20nM、又は1~10nM、より好ましくは1~300nM、1~200nM、1~100nM、1~80nM、1~60nM、1~40nM、1~20nM、又は1~10nMのGI₅₀値で阻害する。

【0099】

いくつかの態様では、本開示の化合物が、BTk担持細胞の増殖を、1~1000nM、1000nM以上、2000nM以上、又は3000nM以上、好ましくは1~800nM、1~600nM、1~500nM、1~400nM、1~300nM、1~300nM、1~200nM、1~100nM、1~80nM、1~60nM、1~40nM、1~20nM、又は1~10nM、より好ましくは1~300nM、1~200nM、1~100nM、1~80nM、1~60nM、1~40nM、1~20nM、又は1~10nMのGI₅₀値で阻害する。

【0100】

いくつかの態様において、該化合物のEGFR変異体に対するIC₅₀及び／又はGI₅₀は、該化合物の野生型EGFRに対するIC₅₀及び／又はGI₅₀よりも少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、好ましくは10倍、20倍、30倍、50倍、又は100倍高い。

【0101】

合成法

本発明で提供される化合物（その塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体が含まれる）の合成を実施例中の合成スキームにおいて図解する。本発明で提供される化合物は、既知の有機合成技術を使用して製造し得て、数多くの可能な合成経路のいずれに従っても合成し得るので、これらのスキームは、例示に他ならず、本発明で提供される化合物を製造するのに使用し得る他の可能な方法を制限するものではない。加えて、このスキーム中の諸工程は、より良好な図解のためのものであって、適宜変更することができる。

実施例中の化合物の態様を中国において合成したのは、研究目的と規制当局への提出可能性のためである。

【0102】

本開示の化合物を製造するための反応は、有機合成の技術に習熟した当業者によって容易に選択され得る、好適な溶媒中で行うことができる。好適な溶媒は、反応が行われる温度（例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲に及ぶ可能性がある温度）で、出発物質（反応体）、中間体、又は生成物と実質的に非反応性であり得る。1種の溶媒、又は1種より多い溶媒の混合物において、所与の反応を行うことができる。当業者は、特別な反応工程に依存して、特別な反応工程に適した溶媒を選択することができる。

【0103】

本開示の化合物の製造は、様々な化学基の保護化と脱保護化を伴う可能性がある。保護化及び脱保護化の必要性和適正な保護基の選択について、当業者は容易に決定することができる。保護基の化学については、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、T. W. Greene and P. G. M. Wuts「有機合成の保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）」第3版、ウィリー・アンド・サンズ社、ニューヨーク（1999）に見出すことができる。

【0104】

当該技術分野で知られた好適な方法に従って、諸反応を追跡することができる。例えば、核磁気共鳴分光法（例、 ^1H 又は ^{13}C ）、赤外分光法、分光側光法（例、UV-可視光）、質量分析法のような分光学的な手段によって、又は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー質量分析法（LCMS）、又は薄層クロマトグラフィー（TLC）のようなクロマトグラフィー手法によって生成物の生成を追跡することができる。当業者は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（その全体が参照により本明細書に組み込まれる、「分取用LC-MS精製：改善された化合物特定法の最適化（Preparative LC-MS Purification: Improved Compounds specific Method Optimization）」Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Combi. Chem. 2004, 6(6), 874-883）と順相シリカクロマトグラフィーが含まれる様々な方法によって、化合物を精製することができる。

【0105】

本明細書に使用されるような略語は、以下のように定義される：「1x」又は「x1」は1回、「2x」又は「x2」は2回、「3x」又は「x3」は3回、「4x」又は「x4」は4回、「5x」又は「x5」は5回、「°C」は摂氏、「eq」又は「eq.」は当量（単数又は複数）、「g」はグラム（単数又は複数）、「mg」はミリグラム（単数又は複数）、「L」はリットル（単数又は複数）、「mL」又は「ml」はミリリットル（単数又は複数）、「μL」はマイクロリットル（単数又は複数）、「N」は規定濃度、「M」はモル濃度、「mmol」はミリモル（単数又は複数）、「min」は分（単数又は複数）、「h」又は「hr」は時間（単数又は複数）、「r.t.」又は「rt」は室温、「atm」は気圧、「psi」は重量ポンド毎平方インチ、「conc.」は濃縮、「sat」又は「sat'd」は飽和、「MS」又は「Mass Spec」は質量分析法、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析法、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析法、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィー、「RP」は逆相、「TLC」又は「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「SM」は出発物質、「NMR」は核磁気共鳴分光法、「 ^1H 」はプロトン、「δ」はデルタ、「s」は一重項、「d」は二重項、「t」は三重項、「q」は四重項、「m」は多重項、「br」はブロード、及び「Hz」はヘルツである。「α」、「β」、「R」、「S」、「E」、及び「Z」は、当業者に馴染みの立体化学的指定である。

【0106】

本発明で提供される化合物の合成において使用される化学品についての略語を下記に収載する：

【0107】

【表 2 - 1】

AcOH 又は HOAc	酢酸
MeOH	メタノール
EtOH	エタノール
t-BuOH	tert-ブチルアルコール
t-BuOK	カリウム tert-ブトキシド
EtOAc 又は EA	酢酸エチル
Fe	鉄
FA	ギ酸
NH ₂ Boc	カルバミン酸 tert-ブチル
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
BH ₃ ・Me ₂ S 又は BH ₃ ・DMS	ボランジメチルスルフィド錯体
CDCl ₃	重水素化クロロホルム
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン
CH ₃ CH ₂ I	ヨウ化エチル
CH ₃ CN 又は MeCN	アセトニトリル
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
CuI	ヨウ化銅
DCM	ジクロロメタン
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIEA 又は DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチル スルホキシド
EDC (又は EDC・HCl) 又は EDCI (又は EDCI・HCl) 又は EDAC	3-エチル-3'-(ジメチルアミノ)プロピル-カルボジイミド塩酸塩、 又は 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル ウロニウム・ヘキサフルオロリン酸塩

【 0 1 0 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

HCl	塩酸
Hex	ヘキサン
HOBt 又は HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物
LiOH	水酸化リチウム
mCPBA 又は m-CPBA	メタ-クロロ過安息香酸
Pd/C	パラジウム担持カーボン
PE	石油エーテル
SOCl ₂	塩化チオニル
TEA 又は Et ₃ N	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
BH ₃ -THF	ボラン-テトラヒドロフラン
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TRIS	トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン
K ₃ PO ₄	リン酸カリウム
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
KI	ヨウ化カリウム
KOH	水酸化カリウム
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
NaCl	塩化ナトリウム
AcONa 又は NaOAc	酢酸ナトリウム
MeONa	ナトリウムメトキシド
NaClO ₂	次亜塩素酸ナトリウム
NaH ₂ PO ₄	リン酸二水素ナトリウム
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
NaIO ₄	過ヨウ素酸ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム

10

20

30

40

【 0 1 0 9 】

50

【表 2 - 3】

Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NMO	N-メチルモルホリン-N-オキシド
OsO ₄	四酸化オスミウム
PBr ₃	三臭化リン
P(OEt) ₃	リン酸トリエチル
PCl ₅	五塩化リン
POCl ₃	オキシ塩化リン
Pd(dppf)Cl ₂ 又は PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II)
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0)
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)
Xantphos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン
N ₂ H ₄ ・H ₂ O	ヒドラジン・水和物
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル
NH ₂ NH ₂	ヒドラジン

10

20

【0110】

医薬組成物

30

本開示は、本開示の少なくとも1つの化合物を含んでなる医薬組成物を提供する。いくつかの態様において、医薬組成物は、本開示の1より多い化合物を含む。いくつかの態様において、医薬組成物は、本開示の1以上の化合物と医薬的に許容される担体を含む。

【0111】

医薬的に許容される担体は、製薬技術分野でよく知られたやり方で製造し得る、当該技術分野において慣用の医薬担体である。いくつかの態様において、本開示の化合物は、医薬組成物の調製のために、医薬的に許容される担体と混合され得る。

【0112】

本明細書に使用される「医薬的に許容される担体」という用語は、本発明で提供される化合物をある部位、体液、組織、器官（内部又は外部）、又は身体部分から別の部位、体液、組織、器官又は身体部分へ運搬又は輸送することに関与する、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、又は封入材料のような、医薬的に許容される物質、組成物、又は媒体（vehicle）に言及する。医薬的に許容される担体は、過度の毒性も副作用も伴わずに動物の組織と接触させるために使用し得る、媒体、希釈剤、賦形剤、又は他の物質であり得る。例示の医薬的に許容される担体には、糖類、デンプン、セルロース、麦芽、トラガカント、ゼラチン、リンゲル液、アルギニン酸、等張生理食塩水、緩衝剤、等が含まれる。本開示において利用し得る医薬的に許容される担体には、参照により本明細書に組み込まれる「レミントン製薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」、マック・パブリッシング・カンパニー、ニュージャージー州（1991）において開示されるような、当該技術分野で一般的に知られているものが含まれる。

40

50

【0113】

医薬的に許容される担体として役立ち得る物質のいくつかの例には：（１）乳糖、ブドウ糖、及びショ糖のような糖類；（２）トウモロコシデンプンとジャガイモデンプンのようなデンプン類；（３）カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースのようなセルロースとその誘導体；（４）粉末トラガカント；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）ココア脂と坐剤ワックスのような賦形剤；（９）落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油のような油剤；（１０）プロピレングリコールのようなグリコール類；（１１）グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールのようなポリオール類；（１２）オレイン酸エチルとラウリル酸エチルのようなエステル類；（１３）寒天；（１４）水酸化マグネシウムと水酸化アルミニウムのような緩衝剤；（１５）アルギニン酸；（１６）発熱物質除去水；（１７）等張生理食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコールとプロパンアルコールのようなアルコール；（２０）リン酸塩緩衝液；及び（２１）アセトンのような、医薬製剤において利用される他の無害な適合性物質が含まれる。

10

【0114】

医薬組成物は、pH調整剤と緩衝剤、毒性調整剤、等のような、生理的状态に近づけるのに必要とされる、医薬的に許容される補助剤、例えば、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウム、等を含含有してよい。

【0115】

医薬組成物の形態は、限定されないが、投与の経路、疾患の程度、又は投与される用量が含まれる、いくつかの判断基準に依拠する。

20

医薬組成物は、経口、経鼻、直腸、皮下、静脈内、又は筋肉内の投与用に製剤化することができる。所望される投与経路に準拠して、医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、丸剤、糖衣錠剤、散剤、顆粒剤、サシェ剤、カシェ剤、舐剤、懸濁液剤、乳液剤、溶液剤、シロップ剤、エアゾール剤（固形物として、又は液体媒体中）、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、パッチ剤、吸入剤、又は坐剤の形態で製剤化することができる。

【0116】

医薬組成物は、当該技術分野で知られた手法を利用することによって、有効成分の患者への投与後の迅速、持続、又は遅延放出をもたらすように製剤化することができる。いくつかの態様において、医薬組成物は、持続放出型で製剤化される。本明細書に使用されるように、「持続放出型」という用語は、主に被験者の胃腸管において、延長された期間にわたる（延長放出）、又はある特性部位での（制御放出）、被験者中での生体吸収に利用されるような、活性剤の医薬組成物からの放出に言及する。いくつかの態様において、延長期間は、約１時間～２４時間、２時間～１２時間、３時間～８時間、４時間～６時間、１～２日間、又はそれ以上であり得る。ある態様において、その延長期間は、少なくとも約４時間、少なくとも約８時間、少なくとも約１２時間、又は少なくとも約２４時間である。医薬組成物は、錠剤の形態で製剤化することができる。例えば、活性剤の放出速度は、活性剤の胃腸液中での溶解と、pHに依存しない錠剤又は丸剤からの後続の拡散によって制御され得るだけでなく、錠剤の崩壊及び浸食の物理プロセスによっても影響を受ける可能性がある。いくつかの態様では、「制御放出の医療応用（Medical Applications of Controlled Release）」Langer and Wise（監修）、CRCプレス、フロリダ州ボカラトン（１９７４）；「薬物生物学的利用能の制御（Controlled Drug Bioavailability）」Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball（監修）、ウィリー、ニューヨーク（１９８４）；Ranger and Peppas（１９８３）、J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61 に開示されるような高分子材料を持続放出のために使用することができる；Levy et al., 1985, Science 228:190；During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351；Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105 も参照のこと。上記の参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

【0117】

50

ある態様において、医薬組成物は、本開示の化合物の約0.0001mg～約5000（例、約0.0001mg～約10mg、約0.001mg～約10mg、約0.01mg～約10mg、約0.1mg～約10mg、約1mg～約10mg、約5mg～約10mg、約5mg～約20mg、約5mg～約30mg、約5mg～約40mg、約5mg～約50mg、約10mg～約100mg、約20mg～約100mg、約30mg～約100mg、約40mg～約100mg、約50mg～約100mg、約50mg～約200mg、約50mg～約300mg、約50mg～約400mg、約50mg～約500mg、約100mg～約200mg、約100mg～約300mg、約100mg～約400mg、約100mg～約500mg、約200mg～約500mg、約300mg～約500mg、約400mg～約500mg、約500mg～約1000mg、約600mg～約1000mg、約700mg～約1000mg、約800mg～約1000mg、約900mg～約1000mg、約1000mg～約2000mg、約2000mg～約3000mg、約3000mg～約4000mg、又は約4000mg～約5000mg）を含む。被験者あたりの好適な1日投与量は、約5mg～約500mg、好ましくは約5mg～約50mg、約50mg～約100mg、又は約50mg～約500mgであり得る。

【0118】

ある態様において、医薬組成物は、単位剤形で製剤化し得て、各剤形は、本開示の化合物の約0.0001mg～約10mg、約0.001mg～約10mg、約0.01mg～約10mg、約0.1mg～約10mg、約1mg～約10mg、約5mg～約10mg、約5mg～約20mg、約5mg～約30mg、約5mg～約40mg、約5mg～約50mg、約10mg～約100mg、約20mg～約100mg、約30mg～約100mg、約40mg～約100mg、約50mg～約100mg、約50mg～約200mg、約50mg～約300mg、約50mg～約400mg、約50mg～約500mg、約100mg～約200mg、約100mg～約300mg、約100mg～約400mg、約100mg～約500mg、約200mg～約500mg、約300mg～約500mg、約400mg～約500mg、約500mg～約1000mg、約600mg～約1000mg、約700mg～約1000mg、約800mg～約1000mg、約900mg～約1000mg、約1000mg～約2000mg、約2000mg～約3000mg、約3000mg～約4000mg、又は約4000mg～約5000mgを含有する。「単位剤形」という用語は、ヒト被験者や他の哺乳動物への単位投与量として好適な物的離散単位に言及し、各単位は、好適な医薬担体との会合において、所望される治療効果をもたらすように計算された活性物質の所定量を含有する。いくつかの態様において、医薬組成物は、本開示の1以上の化合物を第一の有効成分として含み、そして第二の有効成分をさらに含む。第二の有効成分は、当該技術分野で知られた抗癌剤、例えば、細胞シグナル伝達阻害剤、細胞シグナル伝達阻害剤、アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、免疫療法剤、有糸分裂阻害剤、抗ホルモン剤、化学療法薬、EGFR阻害剤、BTK阻害剤、CTLA-4阻害剤、MEK阻害剤、PD-L1阻害剤、OX40アゴニスト、等であり得る。癌又は腫瘍を治療するための抗癌剤の代表的な例には、限定されないが、ソラフェニブ、スニチニブ、ダサチニブ、ボリノスタット、テムシロリムス、エベロリムス、パゾパニブ、トラスツズマブ、アドー・トラスツズマブ、エムタンシン、ペルツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、ラニビズマブ、ペガブタニブ、パニツムマブ、トレメリムマブ、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、クリゾチニブ、ルキシロチニブ、パクリタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、タモキシフェン、ラロキシフェン、シクロホスファミド、クロマブシル、カルムスチン、メトトレキサート、フルオロウラシル、アクチノマイシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、アントラサイクリン、プレオマイシン、マイトマイシン-C、イリノテカン、トポテカン、テニポシド、インターロイキン、インターフェロン、等が含まれ得る。いくつかの態様において、第二の活性剤は、ベバシズマブ、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、アテゾリ

10

20

30

40

50

ズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、クリゾチニブの1以上である。

【0119】

治療の方法

本開示は、本開示の1以上の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は医薬組成物の有効量を被験者へ投与することを含んでなる、ErbB（例えば、EGFR又はHer2が含まれる）、特にErbB変異に関連した疾患を治療する方法を提供する。

【0120】

本開示はまた、BTKに関連した疾患を治療する方法を提供する。ある態様において、該方法は、本開示の1以上の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は医薬組成物の有効量を被験者へ投与することを含む。

10

【0121】

本明細書に使用されるように、「ErbBに関連した疾患」又は「ErbB関連疾患」という用語は、その発症又は発達又はその両方がErbBの発現又は活性に関連している疾患に言及する。例には、限定されないが、免疫関連疾患、増殖性障害、癌、及び他の疾患が含まれる。

【0122】

本明細書に使用されるように、「EGFRに関連した疾患」又は「EGFR関連疾患」又は「Her2に関連した疾患」又は「Her2関連疾患」という用語は、その発症又は発達又はその両方が、場合によっては、EGFR又はHer2のゲノム変化、発現、又は活性に関連している疾患に言及する。例には、限定されないが、免疫関連疾患、増殖性障害、癌、及び他の疾患が含まれる。

20

【0123】

本明細書に使用されるように、「BTKに関連した疾患」又は「BTK関連疾患」という用語は、その発症又は発達又はその両方が、場合によっては、BTKのゲノム変化、発現、又は活性に関連している疾患に言及する。ある態様において、BTK関連疾患には、腫瘍疾患と自己免疫疾患が含まれる。腫瘍疾患には、限定されないが、リンパ腫と白血病が含まれる。自己免疫疾患には、限定されないが、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、及びシェーグレン症候群が含まれる。

【0124】

本明細書に使用されるように、「治療」、「治療する」、及び「治療すること」という用語は、本明細書に記載されるような疾患又は障害又はその1以上の症状を逆転させること、軽減すること、その発症を遅延させること、又はその進行を阻止することに言及する。いくつかの態様では、1以上の症状が発現した後で治療薬が投与される場合がある。他の態様では、症状の非存在時に治療薬が投与される場合がある。例えば、罹患し易い個体に対して、症状の発症に先立って（例えば、症状の既往歴に照らして、及び／又は遺伝因子や他の感受性因子に照らして）治療薬が投与される場合がある。症状が解消した後に、例えばそれらの再発を提示するか又は遅延させるために治療が継続される場合もある。

30

【0125】

いくつかの態様において、本発明で提供される1以上の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は医薬組成物は、腸管外経路又は非腸管外経路により投与される。いくつかの態様において、当該の1以上の化合物、その医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は医薬組成物は、経口、経腸、頬内、経鼻、鼻腔内、経粘膜、硬膜外、経皮、皮膚、眼科的、肺、舌下、直腸、膣、局所、皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、又は胸骨内に投与される。

40

【0126】

本発明で提供される化合物は、純粋な形態で、他の有効成分と併用して、又は本開示の医薬組成物の形態で投与することができる。いくつかの態様において、本発明で提供される化合物は、その必要な被験者へ、当該技術分野で知られている1種以上の抗癌剤（複数

50

）との併用において、同時的又は連続的に投与することができる。いくつかの態様において、この投与は、1日1回、1日2回、1日3回、又は2日毎に1回、3日毎に1回、4日毎に1回、5日毎に1回、6日毎に1回、週1回行われる。

【0127】

いくつかの態様において、本発明で提供される1以上の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は医薬組成物は、経口で投与される。経口投与では、所望の目的に達するどの用量も適正である。いくつかの態様では、好適な1日投与量が約0.001~5000mgの間、好ましくは0.1mgと5gの間、より好ましくは5mgと1gの間、より好ましくは10mgと500mgの間にあって、この投与は、1日1回、1日2回、1日3回、隔日に、又は週に3~5日行われる。いくつかの態様において、本発明で提供される1以上の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は医薬組成物の用量は、1日につき、約0.0001mg、好ましくは、0.001mg、0.01mg、0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、200mg、250mg、500mg、750mg、1000mg、2000mg、3000mg、4000mg、又は約5000mgまでの間に及ぶ。

【0128】

化合物の使用

ある態様において、本開示は、本開示の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は医薬組成物の、ErbbB（例、EGFR、Her2、Her3、又はHer4）に関連した疾患を治療するための医薬品の製造における使用を提供する。ある態様において、本開示は、本開示の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は医薬組成物の、ErbbB変異体に関連した疾患を治療するための医薬品の製造における使用を提供する。いくつかの態様において、ErbbB変異体は、EGFR変異体である。いくつかの態様において、ErbbB変異体は、Her2変異体である。ある態様において、ErbbBに関連した疾患は、ErbbB変異体に関連した疾患であって、癌が含まれる。

【0129】

ある態様において、本開示は、本開示の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は医薬組成物の、BTKに関連した疾患を治療するための医薬品の製造における使用を提供する。ある態様において、本開示は、本開示の化合物、その医薬的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、又は立体異性体、又は医薬組成物の、BTKに関連した疾患を治療するための医薬品の製造における使用を提供する。ある態様において、BTKに関連した疾患には、癌が含まれる。

【0130】

特に、癌には、限定されないが、白血病、膠芽腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌、骨肉腫、リンパ腫、肺癌、腺癌、骨髄腫、肝細胞癌、副腎皮質癌、膵臓癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、肝癌、胃癌、結腸癌、結直腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、脳癌、食道癌、骨癌、精巣癌、皮膚癌、腎癌、中皮腫、神経芽腫、甲状腺癌、頭頸部癌、食道癌、眼癌、前立腺癌、鼻咽頭癌、又は口腔癌が含まれる。いくつかの態様において、癌は、肺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、又は膠芽腫である。いくつかの態様において、癌は、肺癌（例、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腺癌、扁平細胞肺癌、及び大細胞肺癌）である。いくつかの態様において、癌は、転移性肺癌である。ある態様において、癌は、1以上のErbbB変異（例、EGFR又はHer2の点変異、欠失変異、挿入変異、活性化変異、又は薬剤耐性変異）のある癌である。

【0131】

本開示中の化合物とその医薬組成物は、哺乳動物、特にヒトにおける、ErbbB/BTKに関連した疾患又は状態（発現又は活性）のいずれもの発症又は発達の予防又は治療に使用することができる。いくつかの態様において、本開示中の化合物とその医薬組成物は、哺乳動物、特にヒトにおける、ErbbB変異体に関連した疾患又は状態のいずれもの発

症又は発達の予防又は治療に使用することができる。

【0132】

このような状況において、本開示はまた、本開示の化合物又は医薬組成物単独で、又は他の成分（例えば、第二の有効成分、例、抗癌剤）と併用して治療するのに適した患者についてスクリーニングする方法を提供する。該方法には、患者由来の腫瘍試料の配列決定をして、患者中のErbB（例、EGFR又はHer2）又はBTKの蓄積を検出すること、又は患者中のErbB（例、EGFR又はHer2）又はBTKの変異状況を検出することが含まれる。

【実施例】

【0133】

以下では、本開示の一般的な方法についてさらに説明する。本開示の化合物は、当該技術分野で知られた方法によって製造し得る。以下では、本開示の好ましい化合物の詳しい製造法を例解する。しかしながら、それらは、本開示の化合物の製造法を決して制限しない。

【0134】

合成の実施例

以下の実施例中の化合物の構造は、核磁気共鳴（NMR）及び/又は質量分析法（MS）によって特性決定した。NMRシフト（ δ ）は、 10^{-6} （ppm）の単位で示した。 ^1H -NMRスペクトルは、ICON-NMR（TopSpin プログラム制御下）、又は Varian 400 MR NMR 又は Varian VNMR400 NMR（400 MHz）分光計（VnmrJ プログラム制御下）を使用する Bruker AVANCE NMR（400 MHz）分光計で、テトラメチルシランを内部標準としてジメチルスルホキシド- d_6 （DMSO- d_6 ）又は CDCl_3 又は CD_3OD 又は D_2O （Aldrich 又は Cambridge Isotope Lab. 社より）において記録した。

【0135】

MS測定は、様々な機器からのエレクトロスプレー法、化学法、及び電子衝撃イオン化法を使用する、Shimadzu 2010 質量分析計又は Agilent 6110A MSD 又は 1969A TOF 質量分析計を使用して行った。

【0136】

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）測定は、Ultimate XB-C18 カラム（3.0 × 50 mm, 3 μm 又は3.0 × 150 mm, 3 μm ）、又は Xbridge shieldRP18 カラム（5 μm , 50 mm × 2.1 mm）、又は Xtimate C18 カラム（3 μm , 2.1 × 30 mm）、又は MERCK RP18（2.5 ~ 2 mm）、又は Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 カラム（4.6 mm × 150 mm, 5 μm ）、等を使用する、Shimadzu LC-20A システム又は Shimadzu LC-2010HT シリーズ、又は Agilent 1200 LC 又は Agilent 1100 シリーズで行った。

【0137】

薄層クロマトグラフィーは、Yantai Huanghai HSGF254 シリカゲル又は Anhui Liang Chen Gui Yuan プレートを使用して行った。薄層クロマトグラフィー（TLC）に使用するシリカゲルプレートは、0.15 mm ~ 0.2 mmであった。生成物をTLCによって分離して精製するために使用するシリカゲルプレートは、0.4 mm ~ 0.5 mmであった。

【0138】

精製済みのクロマトグラフィーカラムは、シリカゲル（100 ~ 200、200 ~ 300、又は300 ~ 400メッシュ、製造元：Yantai Huanghais 社、又は Anhui Liang Chen Gui Yuan 社、等）を担体として使用するか、又はフラッシュカラム（シリカーCSフラッシュカラム 40 ~ 60 μm 、又は逆相C18カラム 20 ~ 35 μm 、製造元：Agela Technologies、等）又はフラッシュカラムシリカーCS（40 ~ 60 μm ）又はC18カラム（20 ~ 40 μm ）（製造元：Agela Technologies）を Teledyne ISCO combi-フラッシュ又は Biotage フラッシュシステムにおいて使用する。カラムのサイズは、化合物の量に従って調整した。

10

20

30

40

50

【0139】

本開示の既知の出発物質は、当該技術分野で知られた方法を使用するか又はそれによって合成することができるか又は Alfa Aesar、Langcaster、TCI、Aldrich、Bepharma、及び Scochem（又は PharmaBlock、Bide、Amatek、Stru Chem、Firster Pharmaceutical、Titan（Adamas）、等）より購入することができる。

【0140】

他に特定されなければ、実施例中の反応は、いずれもアルゴン又は窒素の雰囲気下で行った。アルゴン又は窒素の雰囲気とは、反応フラスコを約 1 L 容量のアルゴン又は窒素バルーンへ連結することを意味する。水素化は、通常、圧力下で行った。他に特定されなければ、実施例中の反応温度は、周囲温度であって、20℃～30℃であった。

【0141】

実施例中の反応進行は、TLC によって追跡した。反応に使用する溶出系には、ジクロロメタン-メタノール系と石油エーテル-酢酸エチル系が含まれる。溶媒の容積比は、化合物の様々な極性に従って調整した。

【0142】

化合物を精製するのに使用するカラムクロマトグラフィーの溶出系と TLC の溶出液系には、ジクロロメタン-メタノール系と石油エーテル-酢酸エチル系が含まれる。溶媒の容積比は、化合物の様々な極性に従って調整した。調整には、ギ酸、又は酢酸、又は TFA、又はアンモニアのような少量のアルカリ性又は酸性の薬剤（0.1%～1%）を加えることができる。

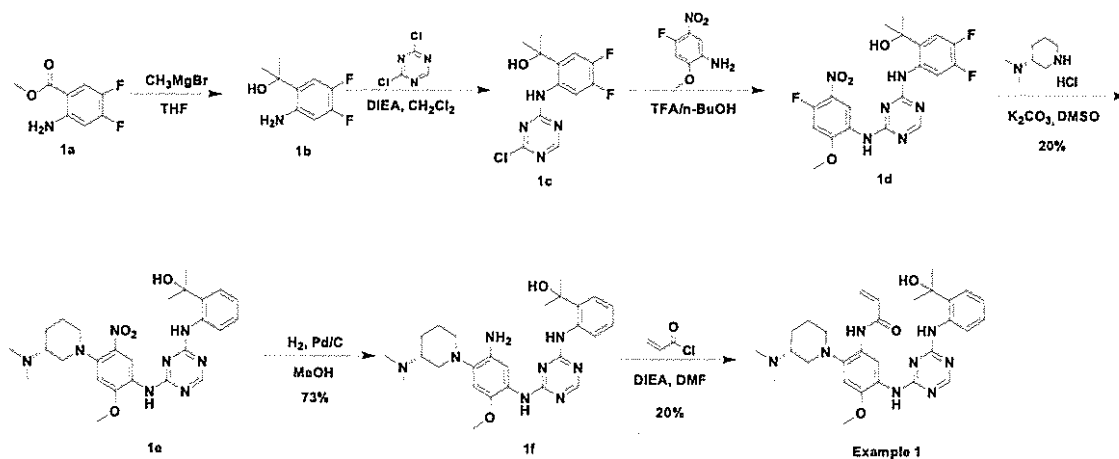
【0143】

実施例 1

(R)-N-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0144】

【化 9】



【0145】

化合物 1b の製造手順：

化合物 1a（25 g，1.0 当量、133.59 ミリモル）の THF（250 mL）溶液へ CH_3MgBr （222.65 mL，5.0 当量、667.95 ミリモル）を氷水浴下に 0～5℃ で加えた。生じる黒色の混合物を 26～36℃ で 2 時間攪拌すると、TLC（石油エーテル/EtOAc = 5/1（v/v））は、出発物質（ $R_f = 0.70$ ）が消費されていることを示した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液（500 mL）で希

釈して、EtOAc (2 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1 (v/v)) によって精製して、化合物 1 b (22 g, 収率 88%) を黄色のオイルとして得た。
【0146】

LCMS: R_t = 0.678 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 169.9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 6.97 (dd, J=8.9, 12.7 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=7.3, 12.8 Hz, 1H), 1.57 (s, 6H).

化合物 1 c の製造手順:

化合物 1 b (1 g, 5.3 ミリモル) 及び DIEA (1 g, 7.9 ミリモル) の CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に 2, 4-ジクロロ-1, 3, 5-トリアジン (0.96 g, 6.4 ミリモル) を加えた。この混合物を 26~34 °C で 12 時間攪拌した。この反応物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 20% EtOAc (v/v)) によって直接精製して、表題生成物 1 c (900 mg, 収率 56%) を白色の固形物として得た。

【0147】

LCMS: R_t = 0.803 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 300.9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.8, 12.4 Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 1.51 (s, 6H).

化合物 1 d の製造手順:

化合物 1 c (300 mg, 1.0 ミリモル) 及び 4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリン (185 mg, 1.0 ミリモル) の n-BuOH (10 mL) 溶液へ TFA (0.1 mL) を加えた。生じる混合物を 26~33 °C で 2 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾過によって採取してから高真空下で乾燥させて、表題生成物 1 d (400 mg, 純度 99%, 収率 88%) を黄色の固形物として得た。

【0148】

LCMS: R_t = 0.828 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 451.1 [M+H]⁺.

化合物 1 e の製造手順:

化合物 1 d (1.144 g, 2.76 ミリモル)、(R)-N, N-ジメチルピペリジン-3-アミン塩酸塩 (500 mg, 3.04 ミリモル)、及び K₂CO₃ (764 mg, 5.52 ミリモル) の DMSO (30 mL) 溶液を 100 °C で 12 時間攪拌した。この反応混合物を冷水 (200 mL) へ加えた。黄色の固形物を析出させてから、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出液: CH₂Cl₂/MeOH 100/0~90/10) によって精製して、表題生成物 1 e (298 mg, 純度 84.0%, 収率 20%) を黄色の固形物として得た。

【0149】

LCMS: R_t = 0.717 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 523.5 [M+H]⁺

化合物 1 f の製造手順:

化合物 1 e (298 mg, 0.57 ミリモル) 及び Pd/C (30 mg, 0.1 eq) の MeOH (10 mL) 溶液を 1 気圧の H₂ 下に 25 °C で 1 時間攪拌した。この反応物をセライトに通して濾過して、メタノール (5 mL x 3) で洗浄した。濾液を合わせて真空下に蒸発させて、表題生成物 (206 mg, 収率 73%) を褐色のオイルとして得た。

【0150】

LCMS: R_t = 0.630 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 493.3 [M+H]⁺

実施例 1 の製造手順:

1 f (194 mg, 0.39 ミリモル) 及び DIEA (78 mg, 1.5 当量、0.5

10

20

30

40

50

9ミリモル)のDMF(5mL)溶液に塩化アクリロイル(39mg, 0.43ミリモル)を0℃で滴下した。この混合物を25℃で2時間攪拌した。この反応物を分取用HPLC(カラム:Phenomenex Gemini C18 150*25mm*5μm;条件:30~40%B(A:水中0.05%アンモニア;B:CH₃CN);流速:25mL/分)によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例1(47.2mg, 収率20%)を白色の固形物として得た。

【0151】

LCMS: R_t=2.100分/0-60AB_220&254.lcm クロマトグラフィー(MERCK RP-18e 25-2mm), MS(ESI) m/z=547.1 [M+H]⁺.

HPLC: R_t=3.88分/0-60_AB_1.2ml.met.クロマトグラフィー(Ultimate C18 3.0 μm 3.0*50mm); SFC: R_t=3.763分, 純度96.5%.

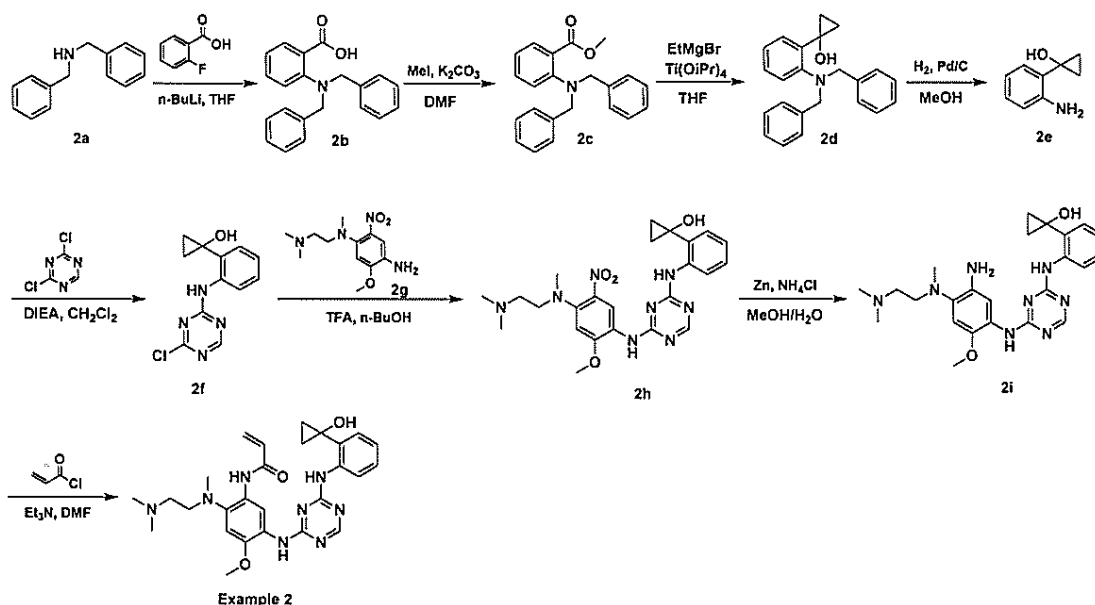
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.67(br s, 1H), 9.91(br s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.30(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61(br s, 1H), 7.35-7.30(m, 2H), 7.04(t, J=7.5 Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.50-6.27(m, 2H), 5.82(br d, J=11.0 Hz, 1H), 5.60(s, 1H), 4.06-3.95(m, 1H), 3.07(br s, 1H), 2.89(br s, 1H), 2.67(br s, 2H), 2.45-2.38(m, 1H), 2.34(s, 6H), 1.98(br s, 2H), 1.80(s, 6H), 1.72-1.68(m, 2H), 1.68-1.64(m, 2H).

実施例2

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0152】

【化10】



【0153】

化合物2bの製造手順:

化合物2a(50g, 253.5ミリモル)のTHF(500mL)中の混合物へn-BuLi(140mL, 2.5M, 354.8ミリモル)を-60℃で30分にわたり滴下し、この混合物を-60℃で1時間攪拌した。次いで、2-フルオロ安息香酸(32g, 228.1ミリモル)を加えて、生じる混合物を室温で20時間攪拌した。この反応物をNH₄Cl水溶液(1000mL)によって0℃でクエンチした。生じる混合物をEtOAc(300mL x 3)で抽出した。合わせた有機層をMg₂SO₄で乾燥させて真空

で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：E t O A c = 3 : 1）によって精製して、化合物 2 b（25 g，収率 31 %）を無色のオイルとして得た。

【0154】

LCMS: R_t = 0.753 分 (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 318.0 [M+H]⁺.
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.17 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 5H), 7.24-7.16 (m, 4H), 4.18 (s, 4H).

化合物 2 c の製造手順：

化合物 2 b（25 g，70.89ミリモル）及び K₂CO₃（29.4 g，212.67ミリモル）の DMF（500 mL）中の混合物へ MeI（20.1 g，141.78ミリモル）を加えた。次いでこの反応混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。この反応混合物を水（1200 mL）中へ注いで、E t O A c（400 mL x 3）で抽出した。合わせた有機層を塩水（300 mL x 3）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濾液を濃縮して、化合物 2 c（27 g，粗製）を黄色のオイルとして得た。

【0155】

LCMS: R_t = 0.822 分 / 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK R P18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 332.4 [M+H]⁺.
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (dd, J=1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.91 (s, 3H).

化合物 2 d の製造手順：

化合物 2 c（27 g，81.47ミリモル）の THF（250 mL）中の混合物へ Ti (O i P r)₄（6.9 mg，24.44ミリモル）を N₂ バルーン下に 80℃で滴下した。次いで EtMgBr（109 mL，325.88ミリモル）を加えて、この反応混合物を 80℃で 1 時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液（200 mL）中へ注いで、E t O A c（80 mL x 3）で抽出した。合わせた有機層を塩水（60 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濾液を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中 10 % E t O A c）によって精製して、化合物 2 d（17 g，収率 63 %）を黄色のオイルとして得た。

【0156】

LCMS: R_t = 0.760 分 / 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK R P18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 330.1 [M+H]⁺.
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.87 (br s, 1H), 7.25-7.15 (m, 6H), 7.14-7.08 (m, 5H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.92 (dd, J=1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 4H), 1.09-1.03 (m, 2H), 0.93-0.87 (m, 2H).

化合物 2 e の製造手順：

化合物 2 d（0.5 g，1.52ミリモル）の MeOH（8 mL）中の混合物へ H₂ バルーン下に Pd/C（湿性）（100 mg）と AcOH（0.1 mL）を加えた。この反応混合物を 20～25℃で 40 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：E t O A c = 3 : 1）によって精製して、化合物 2 e（200 mg，収率 29 %）を無色のオイルとして得た。

【0157】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.12 (m, 2H), 6.75-6.70 (m, 2H), 4.30 (br s, 2H), 1.19-1.15 (m, 2H), 0.10-0.95 (m, 2H).

化合物 2 f の製造手順：

化合物 2 e（200 mg，1.34ミリモル）及び DIEA（346 mg，2.68ミリモル）の CH₂Cl₂（8 mL）中の混合物へ 2, 4-ジクロロ-1, 3, 5-トリアジン（241 mg，1.61ミリモル）を加えた。次いでこの反応混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中 30 % E t O A c）によって精製して、1-（2-（（4-クロロ-1

10

20

30

40

50

， 3 ， 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) シクロプロパノール： 2 f (2 2 0 m g ， 収率 6 2 %) を黄色のオイルとして得た。

【 0 1 5 8 】

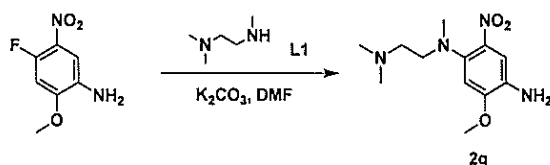
LCMS: $R_t = 0.718$ 分 / 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK R P18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 262.9$ [M + H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.79 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.03-0.99 (m, 2H).

化合物 2 g の製造手順：

【 0 1 5 9 】

【 化 1 1 】



【 0 1 6 0 】

4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロアニリン (2 0 g ， 0 . 1 1 モル) 及び K₂CO₃ (2 9 g ， 0 . 2 2 モル) の DMF (2 0 0 m L) 溶液に N¹ , N¹ , N² - トリメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (1 3 g ， 0 . 1 3 モル) を加えた。この混合物を 2 5 °C で 4 8 時間攪拌した。この反応物を 1 L の水で処理して、EtOAc (3 0 0 m L x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 0 m L x 3) で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濾液を真空で濃縮して、化合物 2 g (3 0 g ， 収率 1 0 0 %) を赤色のオイルとして得た。

【 0 1 6 1 】

LCMS: $R_t = 0.125$ 分 / 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK R P18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 269.0$ [M + H]⁺.

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.28 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.17 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.50 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H).

化合物 2 h の製造手順：

化合物 2 f (1 4 0 m g ， 0 . 5 3 ミリモル) 及び化合物 2 g (5 6 m g ， 0 . 5 8 ミリモル) の n - BuOH (5 m L) 中の混合物へ TFA (0 . 5 m L) を加えた。次いでこの反応混合物を 2 2 ~ 2 8 °C で 1 2 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 5 % MeOH) によって精製して、化合物 2 h (1 6 0 m g ， 収率 6 1 %) を褐色のオイルとして得た。

【 0 1 6 2 】

LCMS: $R_t = 0.682$ 分 / 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK R P18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 495.3$ [M + H]⁺.

化合物 2 i の製造手順：

化合物 2 h (1 1 0 m g ， 0 . 2 2 ミリモル) 及び NH₄Cl (5 9 m g ， 1 . 1 0 ミリモル) の MeOH (5 m L) 及び水 (0 . 5 m L) 中の混合物へ Zn (7 2 m g ， 1 . 1 0 ミリモル) を加えた。次いでこの反応混合物を 9 0 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を濃縮して、化合物 2 i (1 4 0 m g ， 粗製) を褐色のオイルとして得た。

【 0 1 6 3 】

LCMS: $R_t = 0.636$ 分 / 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK R P18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 465.2$ [M + H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.24 (br s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.71-7.40 (m, 2H), 7.20-6.93 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.20-2.85 (

10

20

30

40

50

m, 2H). 2.70-2.25 (m, 11H), 1.16-1.08 (m, 2H), 0.91-0.82 (m, 2H).

実施例 2 の製造手順：

化合物 2 i (140 mg, 0.21 ミリモル) 及び DIEA (54 mg, 0.42 ミリモル) の DMF (2 mL) 中の混合物へ塩化アクリロイル (21 mg, 0.23 ミリモル) を 0℃ で加えた。この反応混合物を 24 ~ 27℃ で 0.5 時間攪拌した。この反応混合物を分取用 HPLC：[カラム：Phenomenex Gemini C18 250 * 50 mm * 10 μm；条件：35 ~ 65% B (A：0.05% アンモニア；B：CH₃CN)；流速：30 mL / 分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 2 (32.0 mg, 収率 6%) を白色の固形物として得た。

【0164】

LCMS: R_t = 1.999 分 / 10-80CD_3min_220&254 クロマトグラフィー (B: XBridge Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z = 519.3 [M + H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.34 (br s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.37-8.31 (m, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.95 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.23-6.21 (m, 2H), 5.64 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 9H), 1.31-1.22 (m, 2H), 0.97-0.94 (m, 2H).

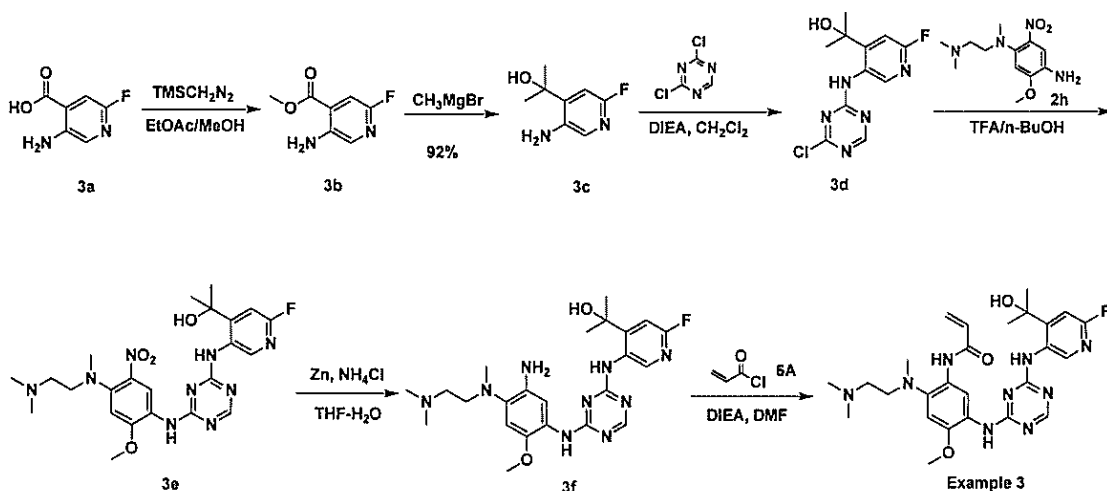
HPLC: R_t = 3.56 分 / 10-80CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5um).

実施例 3

N - (2 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 5 - (4 - (6 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) - 4 - メトキシフェニル) アクリルアミド

【0165】

【化12】



【0166】

化合物 3 b の製造手順：

EtOAc (20 mL) 及び MeOH (20 mL) 中の化合物 3 a (700 mg, 4.48 ミリモル) の溶液へ TMSCH₂N₂ (4.48 mL, 8.97 ミリモル、ヘキサン中 2 M) を加えた。この混合物を 27 ~ 34℃ (室温) で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1) によって精製して、化合物 3 b (650 mg, 収率 85%) を白色の固形物として得た。

【0167】

LCMS: R_t = 0.576 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e

25-2mm), MS (ESI) $m/z = 170.8 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H), 7.30 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.47 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H).

化合物 3 c の製造手順：

化合物 3 b (650mg, 3.82ミリモル) の THF (40mL) 溶液へ CH_3MgBr (5.1mL, エーテル中 3M) を 0~5℃ で加えた。この混合物を 26~33℃ で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (20mL) の添加によってクエンチしてから、EtOAc (3 x 40mL) で抽出した。有機層を塩水で洗浄して減圧下に濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 3 / 1) によって精製して、化合物 3 c (600mg, 収率 92%) を淡黄色の固形物として得た。

10

【0168】

LCMS: $R_t = 1.572$ 分 / 10-80_7min_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 283.9 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 1.62-1.58 (m, 6H).

化合物 3 d の製造手順：

化合物 3 c (600mg, 3.52ミリモル) 及び DIEA (683mg, 5.95ミリモル) の CH_2Cl_2 (40mL) 溶液へ 2, 4-ジクロロ-1, 3, 5-トリアジン (581mg, 3.87ミリモル) を加えた。生じる混合物を 26~33℃ (室温) で 2 時間攪拌した。この反応物を減圧下に濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) によって精製して、化合物 3 d (650mg, 収率 65%) を白色の固形物として得た。

20

【0169】

LCMS: $R_t = 1.299$ 分 / 10-80CD_3MIN_220&254.lcm クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) $m/z = 283.9 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.85-9.51 (m, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 6.85 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 2.97-2.37 (m, 1H), 1.70 (s, 6H).

化合物 3 e の製造手順：

化合物 3 d (600mg, 2.11ミリモル) 及び化合物 2 g (624mg, 2.32ミリモル) の $n\text{-BuOH}$ (10mL) 溶液へ TFA (0.1mL) を加えた。生じる混合物を 26~32℃ で 18 時間攪拌した。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (20mL) の添加によってクエンチしてから、EtOAc (3 x 40mL) で抽出した。この有機層を塩水 (40mL) で洗浄し、乾燥させて減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH = 10 / 1) によって精製して、化合物 3 e (80mg, 収率 7.3%) を赤色の固形物として得た。

30

【0170】

LCMS: $R_t = 0.662$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) $m/z = 516.2 [M+H]^+$.

化合物 3 f の製造手順：

40

THF (1mL) 及び H_2O (1mL) 中の化合物 3 e (80mg, 0.16ミリモル) の溶液へ Zn (30mg, 0.47ミリモル) と NH_4Cl (25mg, 0.47ミリモル) を加えた。この混合物を N_2 下に 50℃ で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (20mL) の添加によってクエンチしてから、EtOAc (3 x 40mL) で抽出した。この有機層を塩水で洗浄し、乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 3 f (35mg) を褐色の固形物として得た。

【0171】

LCMS: $R_t = 0.596$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) $m/z = 486.2 [M+H]^+$.

実施例 3 の製造手順：

50

化合物 3 f (35 mg, 0.07 ミリモル) 及び DIEA (14 mg, 0.11 ミリモル) の DMF (1 mL) 溶液へ DMF (1 mL) 中の塩化アクリロイル (6.5 mg, 0.07 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。この反応物を分取用 HPLC [カラム: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm×10 μm; 条件: 43~53% B (A: 0.05% アンモニア; B: CH₃CN); 流速: 30 mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 3 (4.2 mg, 収率 10.8%) を白色の固形物として得た。

【0172】

LCMS: R_t = 3.921 分/ 10-80CD_7MIN_220&254.lcm クロマトグラフィー (XBridge Shield RP18 2.1×50 mm), MS (ESI) m/z = 540.3 [M+H]⁺.

HPLC: R_t = 3.26 分/ 10-80_cd_1.2ML. MET. クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1×50 mm 5 μm).

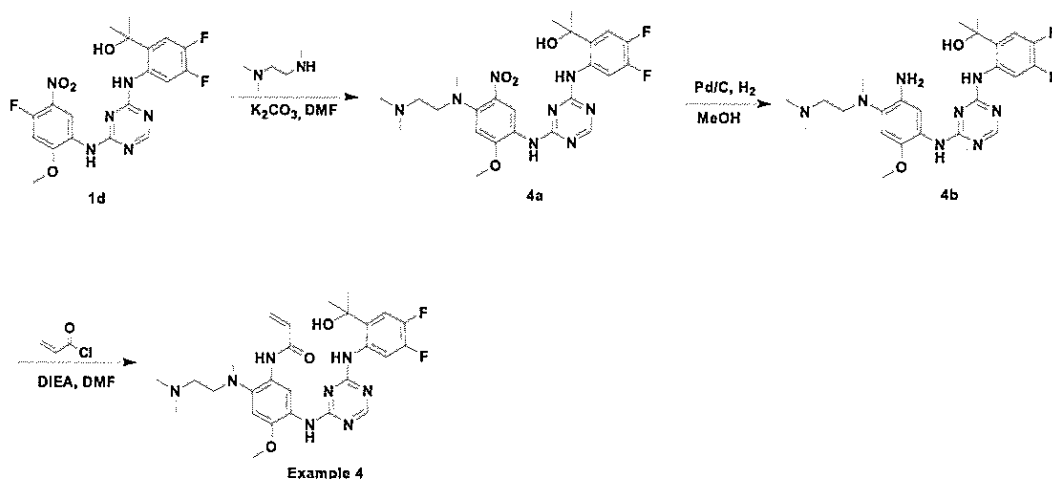
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.40 (br s, 1H), 10.11 (br s, 1H), 9.88 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.30 (br s, 3H), 5.75-5.63 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.81 (br s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.21 (br s, 8H), 1.71 (s, 6H).

実施例 4

N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0173】

【化13】



【0174】

化合物 4 a の製造手順:

化合物 1 d (400 mg, 0.89 ミリモル)、N¹, N¹, N²-トリメチルエタン-1,2-ジアミン (91 mg, 0.89 ミリモル)、及び K₂CO₃ (184 mg, 1.45 ミリモル) の DMF (5 mL) 溶液を N₂ 下に 27~34℃ で 2 時間攪拌した。この混合物を水 (50 mL) へ滴下して、生じる混合物を室温で 15 分間攪拌した。沈殿した固形物を濾過によって採取してから高真空下で乾燥させて、表題生成物 4 a (270 mg, 収率 57%) を橙色の固形物として得た。

【0175】

LCMS: R_t = 0.707 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18 e 25-2 mm), MS (ESI) m/z = 533.1 [M+H]⁺.

化合物 4 b の製造手順:

化合物 4 a (270 mg, 0.50 ミリモル) 及び Pd/C (20 mg) の MeOH (10 mL) 溶液を H₂ で 3 回パージして脱気してから H₂ (15 psi) 下に 27~34

℃で2時間攪拌した。この反応物をセライトに通して濾過して、メタノール（3 x 5 mL）で洗浄した。濾液を合わせて真空下に蒸発させて、表題生成物4b（200mg，収率93%）を黒色のオイルとして得た。

【0176】

LCMS: R_t = 1.224 分 / 10-80AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 503.3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.02 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.55 (s, 6H).

実施例4の製造手順：

化合物4b（100mg，0.20ミリモル）及びDIEA（38mg，0.30ミリモル）のDMF（3mL）溶液に塩化アクリロイル（18mg，0.20ミリモル）を0℃で滴下した。この混合物を26～33℃で2時間攪拌した。この反応物を分取用HPLC（カラム：Phenomenex Gemini C18；150*25mm*5 μ m；45～75% B（A：水中0.05%アンモニア；B： CH_3CN ）；流速：30mL/分）によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例4（14.5mg，純度95.7%，収率13%）を白色の固形物として得た。

【0177】

LCMS: R_t = 2.053 分 / 10-80CD_3min_220&254.lcm, クロマトグラフィー (Xtimate C18, 2.1*30mm3um), MS (ESI) m/z = 557.3 $[M+H]^+$.

HPLC: R_t = 4.88 分 / 10-80_CD_1.2ml.met.クロマトグラフィー (Ultimate C18 3.0um 3.0*50mm).

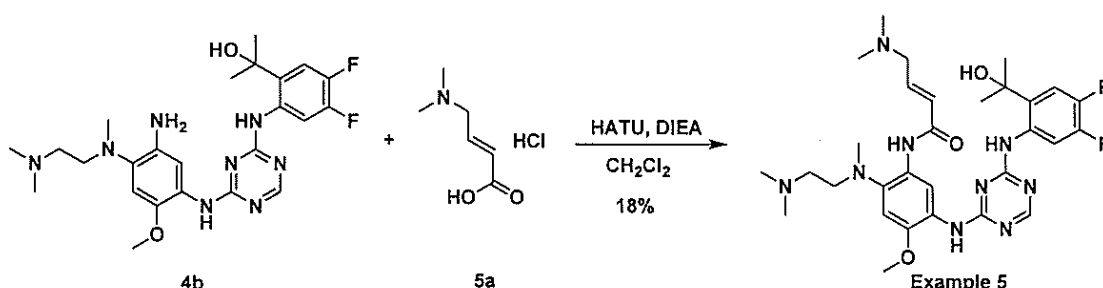
^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.69 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 12.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.78 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.29 (s, 8H), 1.79 (s, 6H).

実施例5

(E)-N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エンアミド

【0178】

【化14】



【0179】

実施例5の製造手順：

化合物4b（80mg，0.16ミリモル）、化合物5a（31mg，0.19ミリモル）、HATU（91mg，0.24ミリモル）、及びDIEA（62mg，0.48ミリモル）の CH_2Cl_2 （4mL）中の混合物を28～35℃で2時間攪拌した。この反応物を分取用HPLC（カラム：Phenomenex Gemini C18 150*25mm*5 μ m；55～85% B（A：水中0.05%アンモニア；B： CH_3CN ）；流速：30m

L / 分) によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 5 (17.8 mg, 収率 18%) を白色の固形物として得た。

【0180】

LCMS: $R_t = 1.755$ 分 / 0-60AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 614.3$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 2.15$ 分 / 0-60CD_1.2ml.met. クロマトグラフィー (Ultimate C18 3.0 μ m 3.0*50mm).

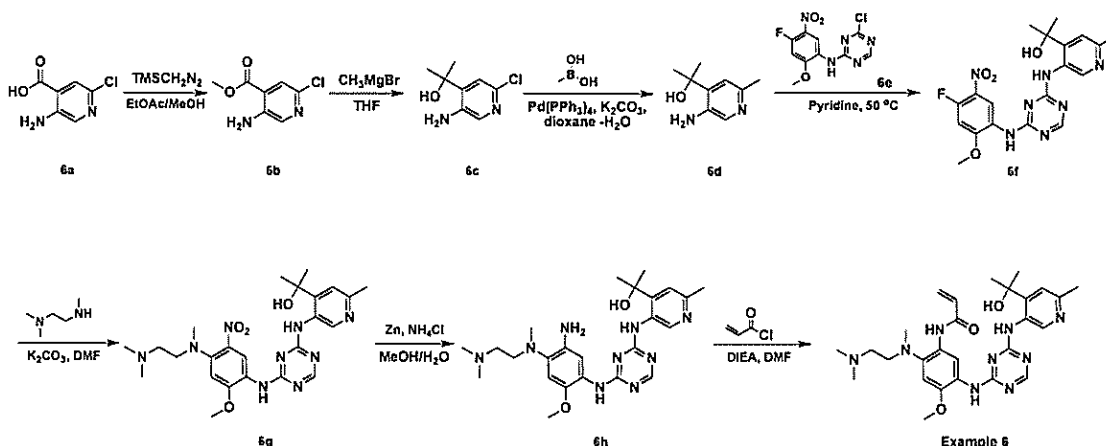
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.69 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (dd, $J=13.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.12 (dd, $J=12.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J=15.2, 6.0$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.18 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.33 (s, 8H), 2.30 (s, 6H), 1.79 (s, 6H).

実施例 6

N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(4-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)-6-メチルピリジン-3-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0181】

【化15】



【0182】

化合物 6b の製造手順：

化合物 6a (4.0 g, 23.2 ミリモル) の EtOAc / MeOH = 1 : 1 (60 mL) 溶液へ TMSCH₂N₂ (23.2 mL, 46.4 ミリモル、ヘキサン中 2 M) を加えた。生じる混合物を 24 ~ 30 °C で 30 分間攪拌した。この反応混合物を H₂O (30 mL) 中へ注いで、EtOAc (50 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL x 3) と塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて真空中で濃縮して、表題化合物 6b (3.1 g, 収率 67.7%) を黄色の固形物として得た。

【0183】

LCMS: $R_t = 0.672$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 186.9$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.79 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H).

化合物 6c の製造手順：

化合物 6b (3.1 g, 16.6 ミリモル) の THF (40 mL) 溶液へ CH₃MgBr (22.2 mL, 66.5 ミリモル、エーテル中 3 M) を 0 °C で滴下した。生じる混合物を N₂ 下に 26 ~ 34 °C で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH₄Cl (100 mL) 中へ注いでから、EtOAc (100 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層

を水 (30 mL x 3) と塩水 (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、表題化合物 6 c (2.79 g, 収率 85.6%) を黄色の固形物として得た。

【0184】

LCMS: $R_t = 0.471$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 187.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 1.46 (s, 6H).

化合物 6 d の製造手順:

化合物 6 c (1.0 g, 5.36 ミリモル)、メチルボロン酸 (1.28 g, 21.44 ミリモル)、及び K_2CO_3 (1.48 g, 10.72 ミリモル) の H_2O / ジオキサン = 1 : 5 (20 mL) 溶液へ Pd (PPh_3)₄ (929 mg, 0.15 当量、0.80 ミリモル) を加えた。この反応混合物を N_2 下に 100 °C で 24 時間加熱した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 4% MeOH) によって精製して、化合物 6 d (235 mg, 収率 26.1%) を黄色の固形物として得た。

【0185】

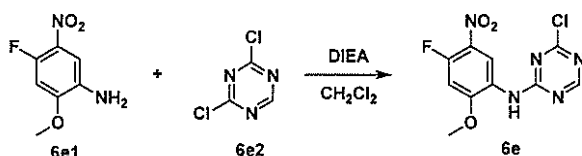
LCMS: $R_t = 0.142$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 167.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.25 (br s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

化合物 6 e の製造手順:

【0186】

【化16】



【0187】

化合物 6 e 1 (100 g, 537.2 ミリモル) 及び DIEA (138.9 g, 1074.4 ミリモル) の CH_2Cl_2 (1500 mL) 中の攪拌溶液に化合物 6 e 2 (96.7 g, 644.6 ミリモル) を 10 °C で加えてから、25 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空で直接濃縮して粗生成物を得て、これを CH_2Cl_2 (800 mL) で 30 分間摩砕し、濾過して、固体ケーキを CH_2Cl_2 (100 mL x 2) で洗浄した。この濾過ケーキを真空で乾燥させて、表題化合物 6 e (118 g, 収率 73%) を黄色の固形物として得た。

【0188】

LCMS: $R_t = 0.760$ 分 / 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 299.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.27 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

化合物 6 f の製造手順:

化合物 6 d (200 mg, 1.20 ミリモル) 及び化合物 6 e (433 mg, 1.44 ミリモル) のピリジン (6 mL) 中の混合物を 50 °C で 12 時間加熱した。この反応混合物を真空で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 5% MeOH) によって精製して、化合物 6 f (240 mg, 収率 16%) を暗赤色の固形物として得た。

【0189】

LCMS: $R_t = 0.688$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS

-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z=430.1$ $[M+H]^+$.

化合物 6 g の製造手順：

化合物 6 f (240 mg, 0.191 mmol) 及び化合物：N¹, N¹, N²-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (29 mg, 0.286 mmol) の DMF (5 mL) 溶液へ K₂CO₃ (53 mg, 0.382 mmol) を加えた。この反応混合物を 27~34℃で 12 時間攪拌した。この反応混合物を H₂O (30 mL) 中へ注いで、EtOAc (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL x 3) と塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して、化合物 6 g (120 mg, 収率 91.8%) を橙色のオイルとして得た。

【0190】

LCMS: Rt = 0.633 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS -AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z=512.2$ $[M+H]^+$.

化合物 6 h の製造手順：

化合物 6 g (90 mg, 0.131 mmol) の MeOH/H₂O = 2/1 (9 mL) 溶液へ Zn (26 mg, 0.394 mmol) と NH₄Cl (21 mg, 0.394 mmol) を加えた。生じる混合物を 90℃で 3 時間加熱すると、TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 5/1 (v/v)) は、1つの主要スポット (R_f = 0.25) を示して、出発物質 (R_f = 0.5) は完全に消費されていた。この反応混合物を CHCl₃/イソプロパノール = 3/1 (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させてから真空で濃縮して、化合物 6 h (85 mg, 収率 94%) を褐色の固形物として得た。

【0191】

LCMS: Rt = 0.571 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS -AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z=482.3$ $[M+H]^+$.

実施例 6 の製造手順：

化合物 6 h (85 mg, 0.123 mmol) 及び DIEA (24 mg, 0.185 mmol) の DMF (2 mL) 溶液へ塩化アクリロイル (11 mg, 0.123 mmol) を 0℃で加えた。生じる混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を分取用 HPLC (カラム：Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10 μm; 条件：25~55% B (A: 0.05% アンモニア、B: CH₃CN); 流速：30 mL/分) によって精製して凍結乾燥させて、不純な生成物を白色の固形物として得て、これを分取用 TLC (CH₂Cl₂:MeOH = 7:1 (v/v)) によってさらに精製して、実施例 6 (18.4 mg, 収率 27.9%) を白色の固形物として得た。

【0192】

LCMS: Rt = 1.969 分/ 10-80CD_3 min_220&254 クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AS A:Xtimate C18,2.1*30mm,3um; B:XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) $m/z=537.3$ $[M+H]^+$.

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 10.40 (br s, 1H), 10.20 (br s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47-6.27 (m, 2H), 6.14 (br s, 1H), 5.80-5.69 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 8H), 1.75 (s, 6H).

実施例 7

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチルピリジン-3-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0193】

10

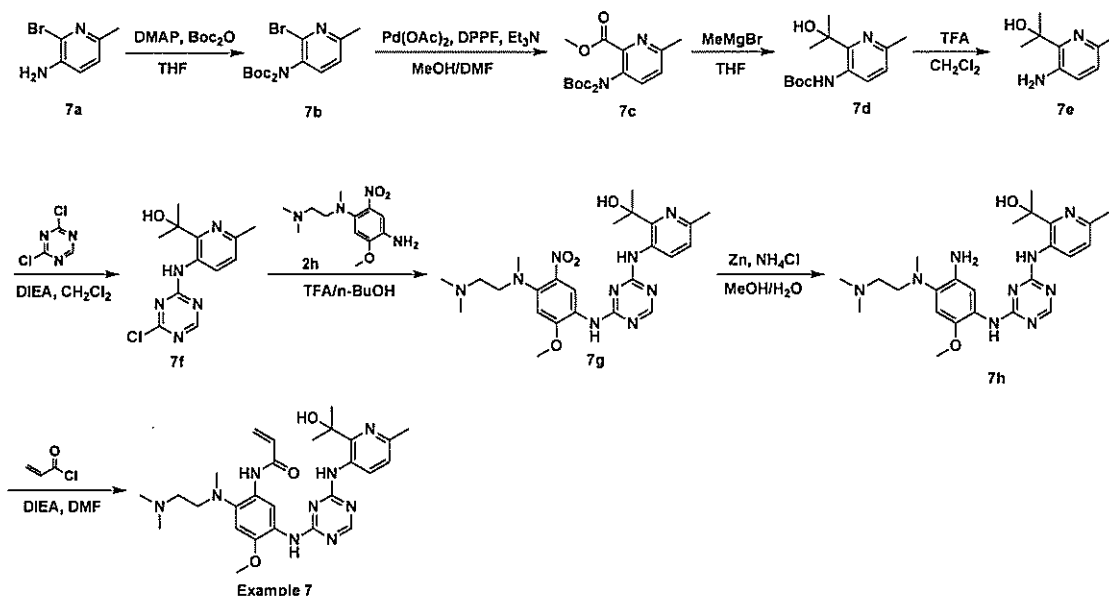
20

30

40

50

【化 17】



【0194】

化合物 7b の製造手順：

化合物 7a (5 g, 26.73 ミリモル) の無水 THF (70 mL) 中の混合物へ DMAP (6.35 g, 53.46 ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (17.50 g, 80.19 ミリモル) を加えてから室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 5~10% EtOAc) によって精製して、所望の生成物 7b (10 g, 収率 96.6%) を淡黄色の固形物として得た。

【0195】

LCMS: $R_t = 0.875$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 388.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.41 (s, 18H)

化合物 7c の製造手順：

無水 MeOH (50 mL) 及び無水 DMF (150 mL) 中の化合物 7b (3.5 g, 9.04 ミリモル) の混合物へ窒素下に $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (150 mg, 0.1 当量、0.904 ミリモル) に続いて、DPPF (501 mg, 0.904 ミリモル) と Et_3N (1.37 g, 13.56 ミリモル) を加えた。生じる混合物を CO 雰囲気 (50 Psi) 下に 80°C で 16 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を水 (10 mL) 中へ注いで、さらに 10 分間攪拌し、EtOAc (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 5~8% EtOAc) によって精製して、化合物 7c (2.0 g, 収率 60.4%) を白色の固形物として得た。

【0196】

LCMS: $R_t = 0.812$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 367.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 7d の製造手順：

化合物 7c (2.0 g, 5.46 ミリモル) の無水 THF (20 mL) 中の混合物へ MeMgBr (9.1 mL, 27.3 ミリモル、エーテル中 3 M) を加えた。生じる混合物を N_2 雰囲気下に 0°C で 2.5 時間攪拌した。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (25 mL) 中へ注いで、10 分間攪拌してから、EtOAc (30 mL x 3) で抽出した。合

わせた有機層を塩水（30 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空下に濃縮して、表題生成物 7 d（1.4 g，収率 49.8%）を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。

【0197】

LCMS: Rt = 0.616 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z=267.1 [M+H]⁺.

化合物 7 e の製造手順：

化合物 7 d（1.4 g，1.13 ミリモル）の無水 CH_2Cl_2 （9 mL）中の混合物へ TFA（3 mL）を加えた。生じる混合物を室温で 16 時間攪拌した。この反応混合物を NaHCO_3 水溶液（25 mL）中へ注いで pH = 8.0 に調整し、10 分間攪拌してから、EtOAc（25 mL x 3）で抽出した。合わせた有機層を塩水（30 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（グラジエント溶出液：石油エーテル：酢酸エチル = 20/1 (v/v)）によって精製して、化合物 7 e（230 mg，収率 26.3%）を白色の固形物として得た。

【0198】

LCMS: Rt = 0.129 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z =167.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.58 (s, 6H).

化合物 7 f の製造手順：

化合物 7 e（311 mg，2.076 ミリモル）の無水 CH_2Cl_2 （5 mL）中の混合物へ DIEA（358 mg，2.768 ミリモル）に続いて、化合物：2，4-ジクロロ-1，3，5-トリアジン（230 mg，1.0 当量、1.384 ミリモル）を加えた。生じる混合物を 25℃で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を水（20 mL）及び EtOAc（20 mL）中へ注いで、5 分間攪拌してから EtOAc（30 mL x 3）で抽出した。合わせた有機層を塩水（40 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中 15~30% EtOAc）によって精製して、化合物 7 f（290 mg，収率 74.9%）を灰白色の固形物として得た。

【0199】

LCMS: Rt = 0.352 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z =279.9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.93-9.54 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (br d, J=14.4 Hz, 1H), 7.12 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 3.07-2.87 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.69 (s, 6H).

化合物 7 g の製造手順：

化合物 7 f（290 mg，1.038 ミリモル）の n-BuOH（10 mL）中の混合物へ化合物 2 g（289 mg，1.038 ミリモル）と TFA（0.1 mL）を加えた。生じる混合物を室温で 16 時間攪拌して、濃赤色の濁った溶液を得た。この混合物を真空で直接濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中 0~15% MeOH，1% アンモニアを含む）によって精製して、化合物 7 g（110 mg，収率 20.7%）を黄色の固形物として得た。

【0200】

LCMS: Rt = 0.604 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z =512.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.91 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.15 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.29 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.69 (s, 8H).

化合物 7 h の製造手順：

化合物 7 g（110 mg，0.215 ミリモル）の MeOH/H₂O = 5/1（6 mL

10

20

30

40

50

溶液へZn (70 mg, 1.075ミリモル)とNH₄Cl (58 mg, 5.0当量、1.075ミリモル)を加えた。生じる混合物を90℃で3時間加熱した。この反応混合物を濾過して、濾液をCH₂Cl₂ (20 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL x 3)と塩水 (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮して、化合物7h (93 mg, 収率79.6%)を褐色の固形物として得た。

【0201】

LCMS: Rt = 0.554 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー ((ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 482.1 [M+H]⁺。

実施例7の製造手順：

化合物7h (93 mg, 0.171ミリモル)及びDIEA (33 mg, 1.5当量、0.256ミリモル)のDMF (2 mL)溶液へ塩化アクリロイル (15 mg, 1.0当量、0.171ミリモル)を0℃で加えた。生じる混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取用TLC (CH₂Cl₂:MeOH=7:1 (v/v))によって精製して、不純な生成物を黄色の固形物として得た。この粗生成物を分取用HPLC (カラム: Waters Xbridge 150×255 μm; 条件: 30~55% B (A: 0.05%アンモニア, B: CH₃CN); 流速: 25 mL/分)によって精製して凍結乾燥させて、実施例7 (20.3 mg, 収率22.2%)を黄色の固形物として得た。

【0202】

LCMS: Rt = 2.002 分/ 10-80CD_3 min_220&254 クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AS A:Xtimate C18,2.1*30mm,3um; B:XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z = 536.3 [M+H]⁺。

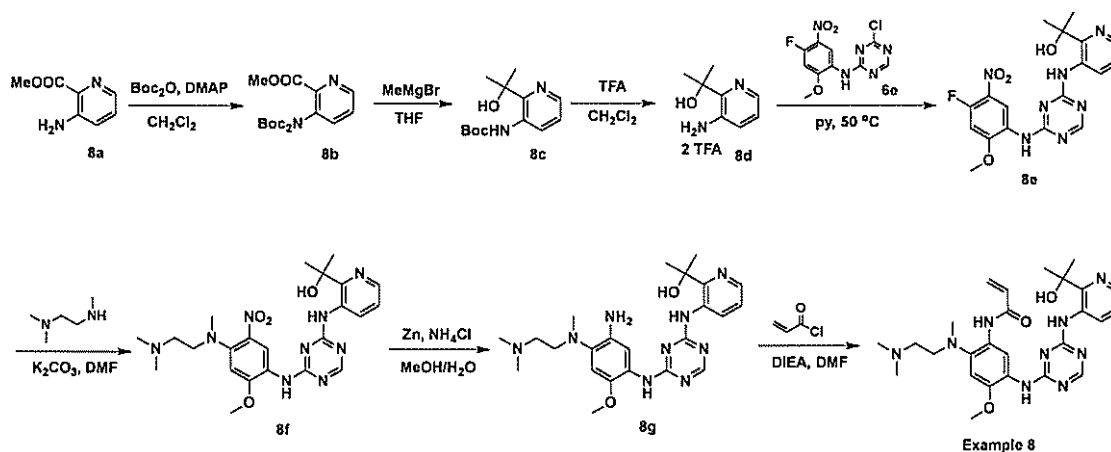
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.34 (br s, 2H), 9.95 (br s, 1H), 8.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.52-6.31 (m, 2H), 5.77 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.88 (t, J=4.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (s, 8H), 1.78 (s, 6H)。

実施例8

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0203】

【化18】



【0204】

化合物8bの製造手順：

化合物8a (1.0 g, 6.57ミリモル)のCH₂Cl₂ (20 mL)溶液へ(Boc)₂O (3.6 g, 16.42ミリモル)とDMAP (1.2 g, 1.5当量、9.8

5ミリモル)を加えた。生じる混合物を28~38℃で4時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=50/1(v/v))によって精製して、化合物8b(2.5g, 収率99%)を白色の固形物として得た。

【0205】

LCMS: R_t = 0.784 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 353.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.63 (dd, J =1.4, 4.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J =1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J =4.8, 8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.36 (s, 18H).

化合物8cの製造手順:

化合物8b(2.3g, 6.52ミリモル)のTHF(30mL)溶液をN₂で3回パージして脱気して、それへMeMgBr(10.87mL)を0℃で滴下した。生じる混合物を29~34℃で1時間攪拌した。この反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(10mL)で希釈して、EtOAc(2x20mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮して、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=10/1)によって精製して、化合物8c(1g, 収率61%)を白色の固形物として得た。

【0206】

LCMS: R_t = 0.697 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 253.0 [M+H]⁺.

化合物8dの製造手順:

化合物8c(1g, 1.0当量、3.70ミリモル)のCH₂Cl₂(6mL)溶液へTFA(2mL)を加えた。生じる混合物を29~36℃で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して、化合物8d(TFA塩)(1.2g, 収率94%)を黄色のオイルとして得た。

【0207】

¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 7.85 (dd, J =1.0, 5.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J =1.3, 8.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J =5.5, 8.5 Hz, 1H), 1.70 (s, 6H).

化合物8eの製造手順:

化合物8d(200mg, 1.0当量、0.67ミリモル)のピリジン(5mL)溶液へ化合物6e(256mg, 1.1当量、0.74ミリモル)を加えた。生じる混合物を28~36℃で6時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=10/1)によって精製して、化合物8e(240mg, 収率58%)を黄色の固形物として得た。

【0208】

LCMS: R_t = 0.687 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 438.1 [M+H]⁺.

化合物8fの製造手順:

化合物8e(240mg, 1.0当量、0.58ミリモル)のDMF(10mL)溶液へK₂CO₃(160mg, 2.0当量、1.16ミリモル)と化合物:N¹, N¹, N²-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン(118mg, 2.0当量、1.16ミリモル)を加えた。生じる混合物を28~36℃で2時間攪拌した。この反応混合物をH₂O(200mL)で希釈してEtOAc(2x100mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=10/1)によって精製して、化合物8f(170mg, 収率59%)を黄色の固形物として得た。

【0209】

LCMS: R_t = 0.643 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 498.2 [M+H]⁺.

化合物8gの製造手順:

MeOH (10 mL) 及び H₂O (5 mL) 中の化合物 8 f (170 mg, 1.0 当量、0.34 ミリモル) の溶液へ Zn (111 mg, 5.0 当量、1.70 ミリモル) と NH₄Cl (182 mg, 10.0 当量、3.40 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 8 g (140 mg, 収率 88 %) を白色の固形物として得た。

【0210】

LCMS: R_t = 0.554 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 468.2 [M + H]⁺.

実施例 8 の製造手順：

化合物 8 g (140 mg, 1.0 当量、0.30 ミリモル) 及び DIEA (58 mg, 1.5 当量、0.45 ミリモル) の DMF (3 mL) 溶液へ塩化アクリロイル (27 mg, 1.0 当量、0.30 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。この反応混合物を分取用 HPLC [カラム：Waters Xbridge 150 * 255 µm; 条件：28 ~ 58 % B (A : 0.05 % NH₃H₂O; B : CH₃CN); 流速：25 mL / 分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 8 (58.7 mg, 収率 37 %) を白色の固形物として得た。

【0211】

LCMS: R_t = 1.844 分 / 10-80CD_3min_220&254 クロマトグラフィー (XBridge Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z = 522.3 [M + H]⁺.

HPLC: R_t = 3.65 分 / 10-80_CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP18 2.1*50mm 5µm).

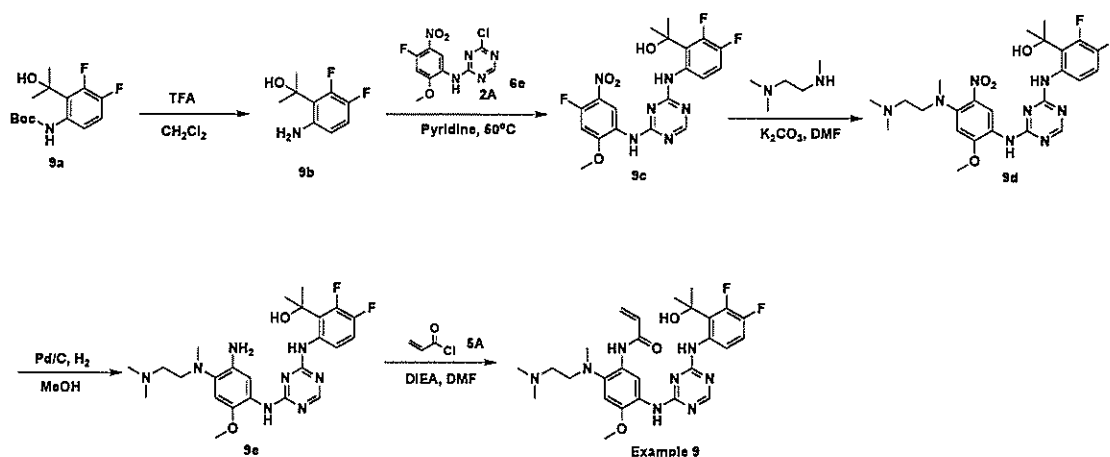
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.85 (br s, 1H), 10.41 (br s, 1H), 9.99 (br s, 1H), 8.69 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (dd, J=1.5, 4.5 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.23 (dd, J=4.9, 8.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.48-6.41 (m, 1H), 6.37 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 5.78 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.88 (br s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.28 (s, 8H), 1.83 (s, 6H).

実施例 9

N - (5 - (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) - 2 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル) (メチル)アミノ) - 4 - メトキシフェニル) アクリルアミド

【0212】

【化19】



【0213】

化合物 9 b の製造手順：

化合物 9 a (340 mg, 1.0 当量、1.18 ミリモル) の CH₂Cl₂ (6 mL)

溶液へ T F A (2 m L) を加えた。生じる混合物を 2 6 ~ 3 2 ° C で 2 時間攪拌した。生じる混合物を減圧下に濃縮して、化合物 9 b の T F A 塩 (4 0 0 m g , 収率 9 4 %) を黄色の固形物として得た。

【 0 2 1 4 】

LCMS: $R_t = 0.698$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (Agilent Pursi t 5 C18 20*2.0mm), MS (ESI) $m/z = 188.1$ [M+H]⁺.

化合物 9 c の製造手順：

化合物 9 b (2 8 6 m g , 1 . 0 当量、0 . 9 5 ミリモル) のピリジン (1 0 m L) 溶液へ化合物 6 e (4 0 0 m g , 1 . 1 当量、1 . 0 5 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 5 0 ° C で 6 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / E t O A c = 1 / 1 (v / v)) によって精製して、化合物 9 c (2 0 0 m g , 収率 4 2 %) を黄色の固形物として得た。

【 0 2 1 5 】

LCMS: $R_t = 0.946$ 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 451.1$ [M+H]⁺.

化合物 9 d の製造手順：

化合物 9 c (2 0 0 m g , 0 . 4 4 ミリモル) の D M F (5 m L) 溶液へ K_2CO_3 (1 2 2 m g , 0 . 8 8 ミリモル) と化合物 : N^1 , N^1 , N^2 -トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (5 4 m g , 0 . 5 3 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 2 6 ~ 3 3 ° C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (5 0 m L) へ注いで濾過した。この濾過ケーキを減圧下に濃縮して、化合物 9 d (2 0 0 m g , 収率 8 5 %) を黄色の固形物として得た。

【 0 2 1 6 】

LCMS: $R_t = 0.807$ 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 533.2$ [M+H]⁺.

化合物 9 e の製造手順：

化合物 9 d (2 0 0 m g , 0 . 3 8 ミリモル) の M e O H (5 m L) 溶液へ P d / C (2 0 m g) を加えた。生じる混合物を H_2 で 3 回パージして脱気してから、 H_2 (水素バルーン、3 0 P s i) 下に 2 6 ~ 3 4 ° C (室温) で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 9 e (1 5 0 m g , 収率 7 8 %) を褐色の固形物として得た。

【 0 2 1 7 】

LCMS: $R_t = 0.752$ 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30 mm), MS (ESI) $m/z = 503.2$ [M+H]⁺.

実施例 9 の製造手順：

化合物 9 e (1 5 0 m g , 0 . 3 0 ミリモル) 及び D I E A (5 8 m g , 0 . 4 5 ミリモル) の D M F (3 m L) 溶液へ化合物 : 塩化アクリロイル (2 7 m g , 0 . 3 0 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 0 ° C で 3 0 分間攪拌した。この反応混合物を分取用 H P L C [カラム : Waters Xbridge 1 5 0 * 2 5 5 μ m ; 条件 : 4 2 ~ 7 2 % B (A : 0 . 0 5 % NH_3H_2O ; B : CH_3CN) ; 流速 : 2 5 m L / 分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 9 (3 9 . 4 m g , 収率 2 3 %) を白色の固形物として得た。

【 0 2 1 8 】

LCMS: $R_t = 1.784$ 分 / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 557.0$ [M+H]⁺.

HPLC: $R_t = 3.12$ 分 / 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50 mm 3 μ m).

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.29 (br s, 1H), 10.45 (br s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (br dd, $J=5.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.09 (q, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.44-6.29 (m, 2H), 6.08 (br s, 1H), 5.81-5.74 (m, 1H)

10

20

30

40

50

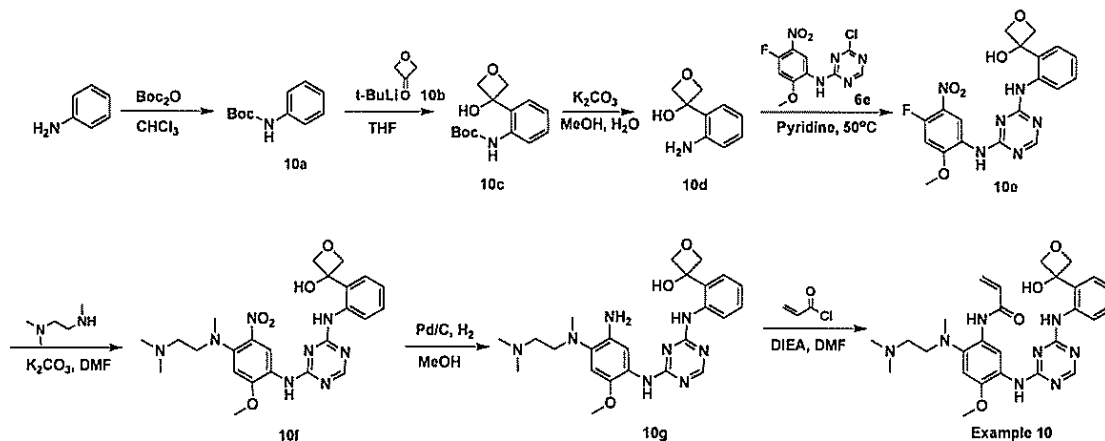
), 3.88 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 8H), 1.88 (d, J=3.6 Hz, 6H).

実施例 10

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(2-(3-ヒドロキシオキシタン-3-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0219】

【化20】



【0220】

化合物 10a の製造手順：

化合物：アニリン（5 g，53.69ミリモル）のCHCl₃（80 mL）中の混合物へBoc₂O（23.4 g，107.38ミリモル）を加えた。この反応混合物を70℃で12時間攪拌した。この反応混合物を真空中で直接濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中2% EtOAc）によって精製して、表題化合物 10a（8 g，収率100%）を白色の固形物として得た。

【0221】

LCMS: R_t = 0.793 分/ 5-95AB_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 137.9 [M+55]⁺. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.50 (br s, 1H), 1.54 (s, 9H).

化合物 10b の製造手順：

化合物 10a（3.0 g，1.55ミリモル）のTHF（50 mL）溶液へt-BuLi（30 mL，38.81ミリモル）を-78℃で1時間滴下した。この反応混合物を0℃まで15分間温めてから、-78℃へ冷やした。オキシタン-3-オン（3.36 g，46.61ミリモル）を-78℃で15分間滴下した。生じる混合物を-78℃で1時間攪拌した。この反応物を100 mLの水の添加によってクエンチしてから、EtOAc（3 x 100 mL）で抽出した。この有機層を塩水（3 x 100 mL）で洗浄し、乾燥させて真空中で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc=3/1（v/v））によって精製して、化合物 10b（580 mg，収率14.1%）を白色の固形物として得た。

【0222】

LCMS: R_t = 0.722 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 209.9 [M-55]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 4.88 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.71 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

化合物 10c の製造手順：

MeOH (20 mL) 及び H₂O (10 mL) 中の化合物 10b (500 mg, 1.89 ミリモル) の溶液へ K₂CO₃ (780 mg, 5.66 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 70℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させて真空中で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 3/1 (v/v)) によって精製して、化合物 10c (240 mg, 収率 77.1%) を褐色の固形物として得た。

【0223】

LCMS: R_t = 0.553 分/ 10-80CD_3MIN_220&254; XBrige Shield RP18 2.1*50 mm, MS (ESI) m/z = 166.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.70 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.59 (dt, J=1.0, 7.4 Hz, 1H), 6.18 (br s, 1H), 4.89 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.71 (d, J=6.8 Hz, 2H).

化合物 10d の製造手順：

MeOH (20 mL) 及び H₂O (10 mL) 中の化合物 10c (500 mg, 1.89 ミリモル) の溶液へ K₂CO₃ (780 mg, 5.66 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 70℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させて真空中で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 3/1 (v/v)) によって精製して、化合物 10d (240 mg, 収率 77.1%) を褐色の固形物として得た。

【0224】

LCMS: R_t = 0.553 分/ 10-80CD_3MIN_220&254; XBrige Shield RP18 2.1*50 mm, MS (ESI) m/z = 166.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.70 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.59 (dt, J=1.0, 7.4 Hz, 1H), 6.18 (br s, 1H), 4.89 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.71 (d, J=6.8 Hz, 2H).

化合物 10e の製造手順：

化合物 10d (220 mg, 1.33 ミリモル) のピリジン (10 mL) 溶液へ化合物 6e (439 mg, 1.47 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 50℃ で 18 時間攪拌した。この混合反応物を減圧下に濃縮してシリカゲルでの分取用 TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 15/1 (v/v)) によって精製して、化合物 10e (150 mg, 収率 26.3%) を褐色の固形物として得た。

【0225】

LCMS: R_t = 0.723 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2 mm), MS (ESI) m/z = 429.1 [M+H]⁺.

化合物 10f の製造手順：

化合物 10e (190 mg, 0.44 ミリモル) 及び K₂CO₃ (122 mg, 0.89 ミリモル) の DMF (2 mL) 溶液に化合物: N¹, N¹, N²-トリメチルエタン-1,2-ジアミン (54 mg, 0.53 ミリモル) を加えた。この混合物を 25~33℃ で 2 時間攪拌した。この反応物に 10 mL の水を加えて、この混合物を EtOAc (10 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (10 mL x 3) で洗浄し、乾燥させて真空中で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでの分取用 TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 15/1 (v/v)) によって精製して、化合物 10f (140 mg, 収率 62%) を褐色の固形物として得た。

【0226】

LCMS: R_t = 0.714 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2 mm), MS (ESI) m/z = 511.3 [M-OH]⁺.

化合物 10g の製造手順：

化合物 10f (130 mg, 0.25 ミリモル) の MeOH (3 mL) 溶液へ N₂ 下に

10

20

30

40

50

Pd/C (13 mg) を加えた。この混合物を H₂ (15 Psi) 下に 26 ~ 31 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 10 g (95 mg, 収率 78 %) を褐色のオイルとして得た。

【0227】

LCMS: R_t=0.669 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (5-95AB_1.5 MIN_1500), MS (ESI) m/z= 481.3 [M+H]⁺.

実施例 10 の製造手順:

化合物 10 h (85 mg, 0.18 ミリモル) 及び DIEA (34 mg, 0.26 ミリモル) の DMF (1 mL) 溶液へ DMF (1 mL) 中の塩化アクリロイル (16 mg, 0.18 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。この反応物を分取用 HPLC [カラム: Waters Xbridge 150 * 255 μm; 条件: 25 ~ 50 % B (A: 0.05 % アンモニア; B: CH₃CN); 流速: 25 mL / 分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 10 (25.2 mg, 収率 26.7 %) を褐色の固形物として得た。

【0228】

LCMS: R_t = 3.452 分/ 10-80CD_7MIN_220&254 クロマトグラフィー (XBridge Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z= 535.3 [M+H]⁺.

HPLC: R_t = 2.91 分/ 10-80_CD_1.2ML クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5μm).

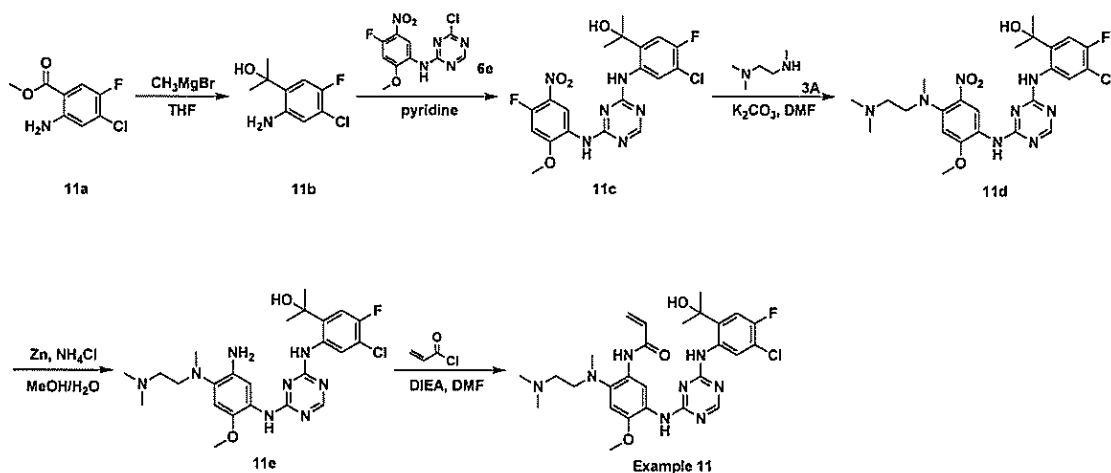
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.47-8.33 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.38 (brd, J=6.6 Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (br s, 1H), 6.47-6.33 (m, 1H), 6.27-6.17 (m, 1H), 5.75 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 4.86 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 4.70 (brd, J=7.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.85 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.20 (s, 6H).

実施例 11

N - (5 - (4 - (5 - クロロ - 4 - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) - 2 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 4 - メトキシフェニル) アクリルアミド

【0229】

【化 21】



【0230】

化合物 11 b の製造手順:

化合物 11 a (2.0 g, 9.83 ミリモル) の THF (20 mL) 溶液へ CH₃MgBr (16.4 mL, 49.2 ミリモル、エーテル中 3 M) を 0 °C で滴下した。生じる混合物を N₂ 下に 27 ~ 34 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH₄Cl (100 mL) 中へ注いで、EtOAc (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (2

0 mL x 3) と塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して、化合物 11b (2.0 g, 収率 95%) を褐色のオイルとして得た。

【0231】

LCMS: Rt = 0.558 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z=185.9 [M-OH]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.91 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.64 (s, 6H).

化合物 11c の製造手順:

化合物 11b (1.9 g, 9.3 ミリモル) 及び化合物 6e (2.8 g, 9.3 ミリモル) のピリジン (20 mL) 中の混合物を 50°C で 12 時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 50% EtOAc) によって精製して、化合物 11c (2.6 g, 収率 60%) を淡黄色の固形物として得た。

【0232】

LCMS: Rt = 0.821 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z=467.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.73 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.09 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.51 (br s, 1H), 1.71 (s, 6H).

化合物 11d の製造手順:

化合物 11c (740 mg, 1.59 ミリモル) 及び K_2CO_3 (439 mg, 3.18 ミリモル) の DMF (10 mL) 溶液へ N^1 , N^1 , N^2 -トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (244 mg, 2.39 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 26~31°C で 4 時間攪拌した。この反応混合物を氷水浴下の H_2O (100 mL) 中へ滴下してから濾過し、濾過ケーキを H_2O (15 mL x 3) で洗浄して高真空中で乾燥させて、化合物 11d (800 mg, 収率 91.65%) を橙色の固形物として得た。

【0233】

LCMS: Rt = 0.717 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z=549.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.70 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.39 (br s, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.28 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.57 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.69 (s, 6H).

化合物 11e の製造手順:

化合物 11d (200 mg, 0.364 ミリモル) の 8 mL MeOH/ H_2O (5/1 (v/v)) 溶液へ Zn (119 mg, 1.82 ミリモル) と NH_4Cl (97 mg, 1.82 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 90°C で 1 時間加熱した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮して残渣を得て、これを CH_2Cl_2 (30 mL) で溶かし、水 (20 mL x 3) と塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して、化合物 11e (180 mg, 収率 95.3%) を褐色のオイルとして得た。

【0234】

LCMS: Rt = 0.679 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z=519.1 [M+H]⁺.

実施例 11 の製造手順:

化合物 11e (180 mg, 0.35 ミリモル) 及び DIEA (68 mg, 0.53 ミリモル) の DMF (3 mL) 溶液へ塩化アクリロイル (32 mg, 0.35 ミリモル) を 0°C で加えた。生じる混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。この反応物を H_2O (0.1 mL) によってクエンチしてから濾過した。この濾液を分取用 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150*255 μm ; 条件: 52~82% B (A: 0.05% アンモニア、B: CH_3CN); 流速: 25 mL/分) によって精製して凍結乾燥させて、実施例 11 (52.9 mg, 収率 26.4%) を白色の固形物として得た。

【0235】

LCMS: Rt = 2.124 分/ 10-80CD_3 min_220&254 クロマトグラフィー (XBrige S hield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z=573.3 [M+H]⁺.

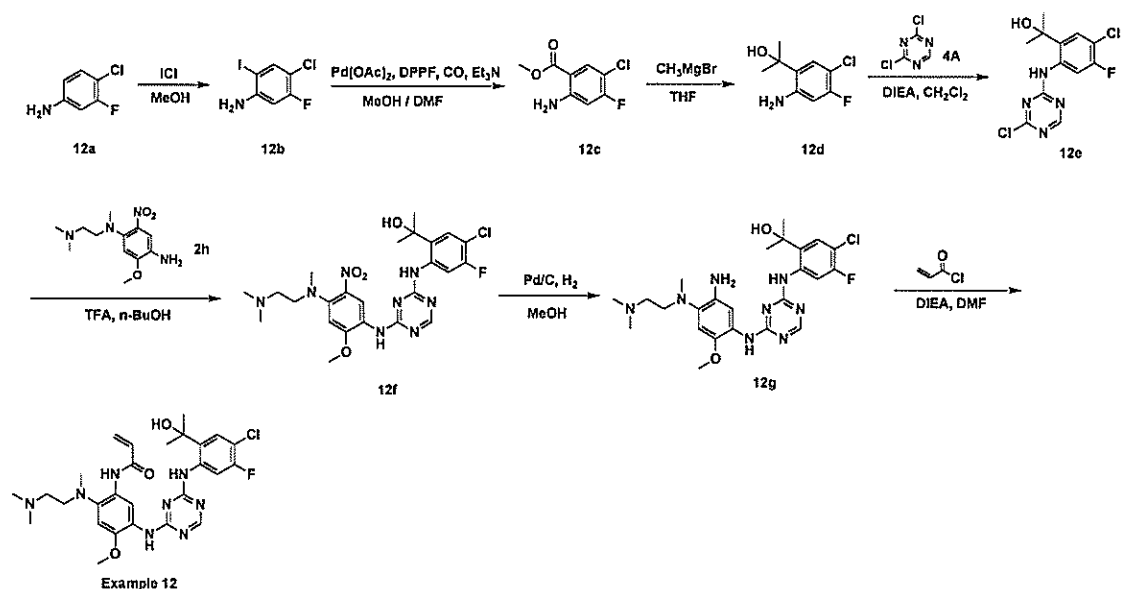
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.60 (br s, 1H), 10.44 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H), 8.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.10 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.49-6.28 (m, 2H), 6.18 (br s, 1H), 5.91-5.65 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.88 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.27 (s, 8H), 1.77 (s, 6H).

実施例 12

N-(5-(4-(4-クロロ-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0236】

【化22】



【0237】

化合物 12b の製造手順：

化合物 12a (2 g, 13.74 ミリモル) の CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液へ ICl (3.3 g, 20.61 ミリモル) を 0℃ で加えた。生じる混合物を 27~34℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=100/1) によって精製して、化合物 12b (2.5 g, 収率 67%) を褐色の固形物として得た。

【0238】

LCMS: Rt = 0.811 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18 25-2mm), MS (ESI) m/z= 271.8 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J=11.6 Hz, 1H).

化合物 12c の製造手順：

MeOH (10 mL) 及び DMF (20 mL) 中の化合物 12b (450 mg, 1.66 ミリモル) の溶液へ Pd(OAc)₂ (38 mg, 0.17 ミリモル)、DPPF (94 mg, 0.17 ミリモル)、及び Et₃N (504 mg, 4.98 ミリモル) を加えた。生じる混合物を CO で 3 回パージして脱気してから、CO (50 Psi) 下に 80℃ で 24 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、EtOAc (50 mL) で希釈した。この有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させて減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=50/1 (v/v)) によって精製して、化合物 12c (320 mg, 収率 95%) を白色の固形

物として得た。

【0239】

LCMS: $R_t = 0.941$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 203.9 [M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

化合物12dの製造手順：

化合物12c (320mg, 1.57ミリモル) のTHF (10mL) 溶液へ CH_3MgBr (2.62mL, 7.85ミリモル) を0℃で加えた。生じる混合物を26～31℃で2時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (10mL) で希釈して、EtOAc (2x20mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ $EtOAc = 10/1$ (v/v)) によって精製して、化合物12d (250mg, 収率78%) を無色のオイルとして得た。

【0240】

LCMS: $R_t = 0.826$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 185.9 [M+H-18]^+$.

^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.57 (s, 6H).

化合物12eの製造手順：

化合物12d (200mg, 0.98ミリモル) の CH_2Cl_2 (10mL) 溶液へDIEA (253mg, 1.96ミリモル) と2, 4-ジクロロ-1, 3, 5-トリアジン (162mg, 1.08ミリモル) を加えた。生じる混合物を26～32℃で2時間攪拌した。この反応物を減圧下に濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ $EtOAc = 10/1$ (v/v)) によって精製して、化合物12e (210mg, 収率67%) を白色の固形物として得た。

【0241】

LCMS: $R_t = 0.971$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 316.9 [M+H]^+$.

化合物12fの製造手順：

化合物12e (210mg, 0.66ミリモル) 及び化合物2g (177mg, 0.66ミリモル) の $n-BuOH$ (5mL) 溶液へTFA (0.05mL) を加えた。生じる混合物を26～33℃で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー ($CH_2Cl_2/MeOH = 10/1$ (v/v)) によって精製して、化合物12f (150mg, 収率41%) を褐色のオイルとして得た。

【0242】

LCMS: $R_t = 0.821$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 549.1 [M+H]^+$.

化合物12gの製造手順：

化合物12f (150mg, 0.27ミリモル) の $MeOH$ (5mL) 溶液へ10% Pd/C (15mg) を加えた。生じる混合物を H_2 で3回パージして脱気してから、 H_2 (30Psi) 下に26～34℃ (室温) で2時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物12g (110mg, 収率78%) を褐色の固形物として得た。

【0243】

LCMS: $R_t = 0.771$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 519.1 [M+H]^+$.

実施例12の製造手順：

化合物12g (110mg, 0.21ミリモル) 及びDIEA (41mg, 0.32ミリモル) のDMF (3mL) 溶液へ塩化アクリロイル (19mg, 0.21ミリモル) を加えた。生じる混合物を0℃で30分間攪拌した。この反応混合物を分取用HPLC [カラム: Waters Xbridge 150*255 μm ; 条件: 50～80% B (A: 0.05%

10

20

30

40

50

$\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$; $\text{B} : \text{CH}_3\text{CN}$) ; 流速 : $25\text{ mL} / \text{分}$] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 12 (13.5 mg , 収率 11%) を白色の固形物として得た。

【 0 2 4 4 】

LCMS: $R_t = 2.167\text{ 分} / 10\text{-}80\text{AB_}4\text{min_}220\&254\text{ クロマトグラフィー (Xtimate C 18 } 2.1\&30\text{mm})$, MS (ESI) $m/z = 573.0\text{ [M+H]}^+$.

HPLC: $R_t = 3.38\text{ 分} / 10\text{-}80\text{_ab_}1.2\text{ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 } 3\&50\text{mm } 3\mu\text{m})$.

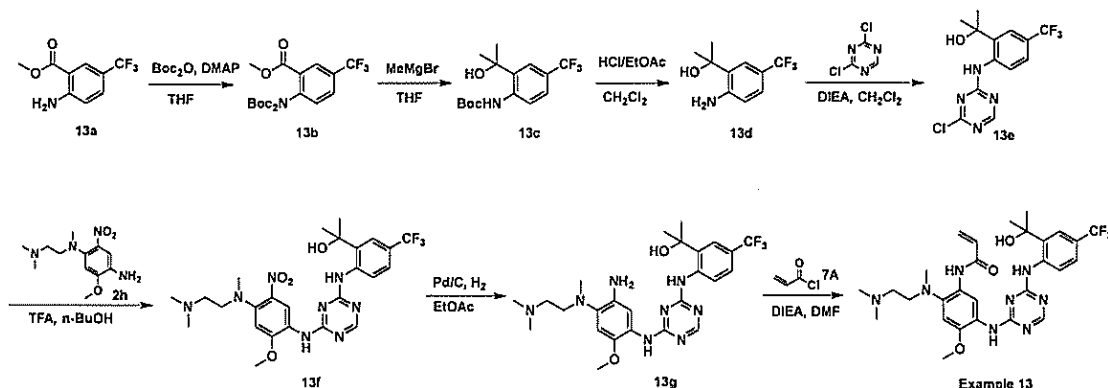
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.85 (br s, 1H), 10.45 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, $J=11.8\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.29 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.43-6.32 (m, 2H), 6.10 (br s, 1H), 5.81-5.73 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 8H), 1.78 (s, 6H).

実施例 13

N - (2 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 5 - (4 - (2 - (2 -ヒドロキシプロパン-2-イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ) - 4-メトキシフェニル) アクリルアミド

【 0 2 4 5 】

【化 2 3】



【 0 2 4 6 】

化合物 13b の製造手順 :

化合物 13a (0.92 g , 4.2 ミリモル) 及び Boc_2O (3.17 g , 14.7 ミリモル) の THF (15 mL) 溶液へ DMAP (256 mg , 2.1 ミリモル) を $26\sim 32^\circ\text{C}$ で加えた。この反応物を $26\sim 32^\circ\text{C}$ で 4 時間攪拌した。この反応溶液を真空で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 $0\sim 10\%$ EtOAc) によって精製して、所望の生成物 : 化合物 13b (1.43 g , 収率 81.2%) を灰白色の固形物として得た。

【 0 2 4 7 】

LCMS: $R_t = 1.078\text{ 分} / 5\text{-}95\text{AB_}220\&254.\text{lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e } 25\text{-}2\text{mm})$, MS (ESI) $m/z = 442.1\text{ [M+23]}^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.36 (s, 18H).

化合物 13c の製造手順 :

化合物 13b (1.43 g , 3.41 ミリモル) の THF (25 mL) 溶液へ MeMgBr (4.54 mL , 13.63 ミリモル , エーテル中 3 M) を氷水浴で滴下した。この混合物を $26\sim 32^\circ\text{C}$ で 3 時間攪拌した。この反応物へ飽和 NH_4Cl (30 mL) を加えて、水性部分を EtOAc ($50\text{ mL} \times 3$) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (30 mL) で洗浄して Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して真空で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 $3\sim 30\%$ EtOAc)

c) によって精製して、所望の生成物：化合物 13 c (0.84 g, 収率 77.8%) を黄色の固形物として得た。

【0248】

LCMS: R_t = 0.889 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 246.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4): δ 8.22 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.54 (s, 9H).

化合物 13 d の製造手順：

化合物 13 c (640 mg, 2.0 ミリモル) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液へ HCl / EtOAc (20 mL, 4 M) を氷水浴で滴下した。この混合物を 26~34℃で6時間攪拌した。この反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ で pH = 8 へ塩基性にして、EtOAc (70 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (50 mL) で洗浄して Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮して粗製物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 3~30% EtOAc) によって精製して、所望の生成物：化合物 13 d (260 mg, 収率 45.1%) を黄色のオイルとして得た。

【0249】

LCMS: R_t = 0.726 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 202.0 [M-17]⁺.

¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4): δ 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J =8.4 Hz, 1H), 1.63 (s, 6H).

化合物 13 e の製造手順：

化合物 13 d (260 mg, 1.18 ミリモル) 及び DIEA (304 mg, 2.56 ミリモル) の溶液へ 2, 4-ジクロロ-1, 3, 5-トリアジン (267 mg, 1.78 ミリモル) を 0℃で加えた。この反応物を 28~34℃で4時間攪拌した後で、この反応物を飽和 NH_4Cl (5 mL) でクエンチして、水性部分を EtOAc (50 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (50 mL) で洗浄して Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮して粗製物 (320 mg) を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 3~30% EtOAc) によって精製して、化合物 13 e (200 mg, 収率 50.8%) を白色の固形物として得た。

【0250】

LCMS: R_t = 0.832 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 332.9 [M+H]⁺.

化合物 13 f の製造手順：

化合物 13 e (200 mg, 0.61 ミリモル) 及び化合物 2 g (183 mg, 0.68 ミリモル) の $n-BuOH$ (10 mL) 溶液へ TFA (0.8 mL) を氷水浴で滴下した。この混合物を 28~34℃で2時間攪拌した。この反応溶液を真空中で直接濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~15% MeOH で溶出させる) によって精製して不純物 (350 mg) を得て、これを分取用 TLC (MeOH / CH_2Cl_2 = 10 / 1) によってさらに精製して、化合物 13 f (80 mg, 収率 50.8%) を褐色の固形物として得た。

【0251】

LCMS: R_t = 0.755 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 565.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.48-8.43 (m, 2H), 7.63 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.40 (t, J =6.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.65 (t, J =6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.75 (s, 6H).

化合物 13 g の製造手順：

化合物 13 f (80 mg, 0.14 ミリモル) 及び Pd / C (70 mg, 10%) の EtOAc (30 mL) 中の混合物を H_2 (15 psi) で 30 分間攪拌した。この反応物を濾過して、そのケーキを EtOAc (50 mL) で洗浄した。この濾液を真空中で濃縮し

10

20

30

40

50

て、化合物 13 g (60 mg, 収率 80.0%) を灰色の固形物として得た。

【0252】

LCMS: $R_t = 0.712$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 535.2$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.83-9.80 (m, 1H), 8.39 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68-7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.88 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.35-2.34 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.21-2.20 (m, 1H), 1.67 (s, 6H).

実施例 13 の製造手順：

化合物 12 g (60 mg, 0.112 ミリモル) 及び DIEA (29 mg, 0.224 ミリモル) の DMF (1 mL) 中の混合物へ化合物：塩化アクリロイル (1 mL の DMF 中 16.5 mg) を氷水浴で 30 分にわたり滴下した。この反応物を 0~5℃ で 30 分間攪拌した後で、この反応物は、褐色の溶液になった。この反応物を H_2O (45 mg) でクエンチしてから分取用 TLC (CH_2Cl_2 / MeOH = 10 / 1) によって直接精製して、実施例 13 (18.2 mg, 収率 27.5%) を白色の固形物として得た。

【0253】

LCMS: $R_t = 2.698$ 分 / 0-60AB_4.0 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 589.0$ $[M+H]^+$.

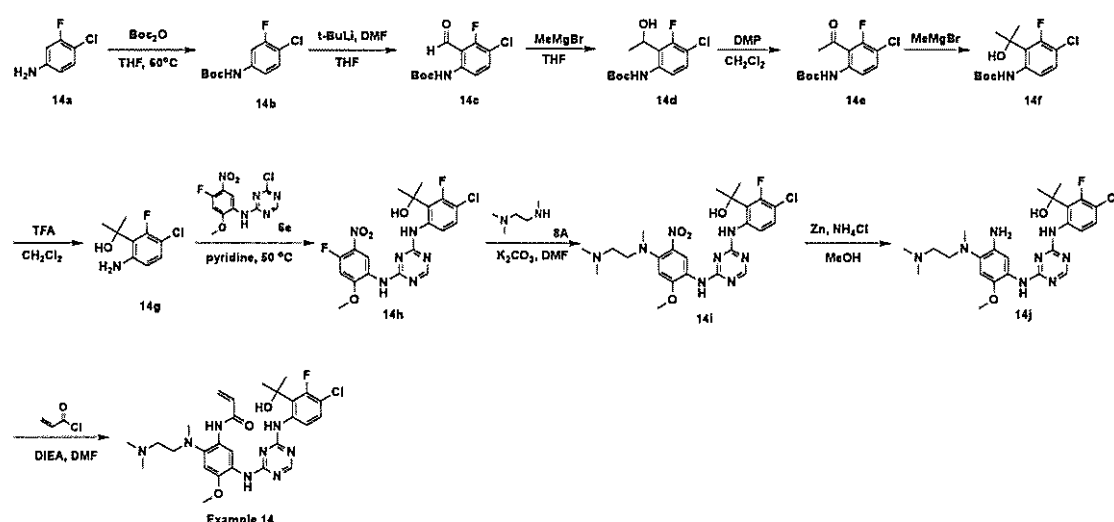
^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 10.88 (br s, 1H), 10.37 (br s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 8.46 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.39-6.22 (m, 2H), 5.71 (br d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.21 (m, 8H), 1.75 (s, 6H).

実施例 14

N-(5-(4-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0254】

【化24】



【0255】

化合物 14b の製造手順：

化合物 14a (5 g, 34.35 ミリモル) 及び Boc_2O (15 g, 68.70 ミリモル) の THF (80 mL) 溶液を 60℃ で 12 時間攪拌した。この反応混合物を真空で直接濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 2% EtOAc) によって精製して、化合物 14b (8.2 g, 収率 69%)

を黄色の固形物として得た。

【0256】

LCMS: R_t = 0.866 分/ 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK R P18 2.5-2mm).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, J =9.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J =6.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J =7.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

化合物14cの製造手順：

化合物14b (8 g, 32.56ミリモル) のTHF (120 mL) 溶液へ $t\text{-BuLi}$ (1.3 M) (50 mL, 65.12ミリモル) を N_2 下に -78°C で加えた。1時間の攪拌後、DMF (3.6 g, 48.84ミリモル) を加えて、この反応混合物を -78°C ~ 33°C で16時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (300 mL) でクエンチしてから、 EtOAc (200 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて真空中で濃縮して、化合物14c (8.2 g, 収率92%) を黄色の固形物として得た。

【0257】

LCMS: R_t = 0.929 分/ 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK R P18e 25-2mm).

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 10.49 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 0.8 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

化合物14dの製造手順：

化合物14c (4 g, 14.62ミリモル) のTHF (40 mL) 溶液へ MeMgBr (3.0 M) (19.5 mL, 58.48ミリモル) を N_2 下に 0°C で加えた。この反応混合物を 0°C で2時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (80 mL) でクエンチして、 EtOAc (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて真空中で濃縮して、化合物14d (4 g, 収率94%) を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。

【0258】

LCMS: R_t = 0.871 分/ 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK R P18e 25-2mm).

化合物14eの製造手順：

化合物14d (4 g, 14.62ミリモル) の CH_2Cl_2 (40 mL) 溶液へ DMP (9.3 g, 21.93ミリモル) を N_2 下に 0°C で加えた。この反応混合物を 0°C で2時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 溶液 (40 mL) と飽和 Na_2SO_3 溶液 (30 mL) を加えて、この混合物を 25°C ~ 33°C で30分間攪拌し、有機層を分離させて、 CH_2Cl_2 (30 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中1% EtOAc) によって精製して、化合物14e (2.5 g, 収率59%) を黄色の固形物として得た。

【0259】

LCMS: R_t = 0.924 分/ 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK R P18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 187.9 [$\text{M}-101+\text{H}$] $^+$.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.20 (br s, 1H), 8.19 (d, J =9.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J =9.2 Hz, 1H), 2.67 (d, J =8.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

化合物14fの製造手順：

化合物14e (2.5 g, 8.69ミリモル) のTHF (40 mL) 溶液へ MeMgBr (3.0 M) (10 mL, 30.42ミリモル) を N_2 下に 0°C で加えた。この反応混合物を 0°C で2時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (80 mL) でクエンチして、 EtOAc (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0.5% EtOAc) によって精製

して化合物 14 e (1.2 g) を回収し、石油エーテル中 2% EtOAc で溶出させることを続けて、表題生成物 14 f (1.5 g, 収率 57%) を黄色の固形物として得た。

【0260】

LCMS: R_t = 1.066 分/ 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 270.1 [M-55+Na]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.67 (br s, 1H), 7.94 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.4 Hz, 1H), 1.75 (d, J=3.6 Hz, 6H), 1.51 (s, 9H).

化合物 14 g の製造手順:

化合物 14 f (1.5 g, 4.94 ミリモル) の CH₂Cl₂ (15 mL) 溶液へ TFA (5 mL) を N₂ 下に 0℃ で加えた。この反応混合物を 36~34℃ で 1 時間撹拌した。この反応混合物を真空で濃縮して、化合物 14 g (700 mg, 収率 94%) を黄色のオイルとして得た。

【0261】

LCMS: R_t = 0.652 分/ 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 185.9 [M-OH]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.92 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 6.24 (dd, J= 1.2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.65 (d, J= 3.6 Hz, 6H).

化合物 14 h の製造手順:

化合物 14 g (200 mg, 0.98 ミリモル) 及び化合物 6 e (294 mg, 0.98 ミリモル) のピリジン (1.5 mL) 溶液を 50℃ で 4 時間撹拌した。この反応混合物を真空で直接濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (EtOAc:石油エーテル=7:3 (v/v)) によって精製して、表題生成物 14 h (150 mg, 収率 21%) を褐色の固形物として得た。

【0262】

LCMS: R_t = 0.864 分/ 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 467.0 [M+H]⁺.

化合物 14 i の製造手順:

化合物 14 h (150 mg, 0.32 ミリモル) 及び K₂CO₃ (89 mg, 0.64 ミリモル) の DMF (3 mL) 溶液へ N¹, N¹, N²-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (39 mg, 0.39 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 28~33℃ で 2 時間撹拌した。この反応混合物を水 (10 mL) 中へ注いで、30 分間撹拌した。この混合物を濾過して、濾過ケーキを水 (10 mL x 3) で洗浄した。この濾過ケーキを高真空で乾燥させて、化合物 14 i (240 mg, 粗製) を黄色の固形物として得た。

【0263】

LCMS: R_t = 0.738 分/ 5-95AB_220&254 クロマトグラフィー (B: XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z = 549.1 [M+H]⁺.

化合物 14 j の製造手順:

MeOH (4 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の化合物 14 i (200 mg, 0.35 ミリモル) 及び NH₄Cl (95 mg, 1.75 ミリモル) の溶液へ Zn (115 mg, 1.75 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 90℃ で 2 時間撹拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を水 (50 mL) 中へ注いで、EtOAc (25 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濾液を真空で濃縮して、化合物 14 j (180 mg, 粗製) を黒色の固形物として得た。

【0264】

LCMS: R_t = 0.699 分/ 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 519.1 [M+H]⁺.

実施例 14 の製造手順:

14 j (180 mg, 粗製、0.35 ミリモル) 及び DIEA (90 mg, 0.70 ミリモル) の DMF (3 mL) 中の混合物へ塩化アクリロイル (32 mg, 0.35 ミリモル) を 0℃ で加えた。この反応混合物を 26~32℃ で 0.5 時間撹拌した。この反応混

10

20

30

40

50

化合物を分取用HPLC：[カラム：Waters Xbridge 150*255 μm；条件：65～95% B（A：0.05%アンモニア；B：CH₃CN）；流速：30ml/分]によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例14（24.5mg，収率12%）を白色の固形物として得た。

【0265】

LCMS: $R_t = 2.204$ 分/ 10-80CD_3min_220&254 クロマトグラフィー (B: XBridge Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) $m/z = 573.2$ [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.61 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.40 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.01 (br s, 1H), 5.78 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.07-2.87 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.58-2.13 (m, 8H), 1.87 (d, J=3.6 Hz, 6H).

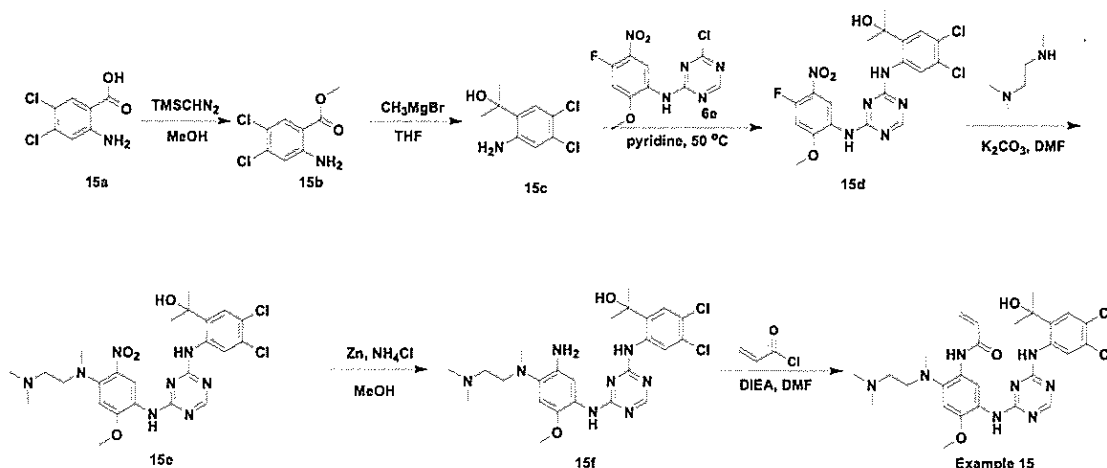
HPLC: $R_t = 3.86$ 分/ 10-80CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5um).

実施例 15

N-(5-(4-(4,5-ジクロロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0266】

【化25】



【0267】

化合物15bの製造手順：

EtOAc（40mL）及びMeOH（40mL）中の化合物15a（2.0g，9.71ミリモル）の溶液へTMSCHN₂（9.7mL，25.78ミリモル、ヘキサン中2M）を加えた。この混合物を26～33℃で1.5時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して、化合物15b（2.0g，収率94.1%）を白色の固形物として得た。

【0268】

LCMS: $R_t = 0.988$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 187.8$ [M-31]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.71 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H).

化合物15cの製造手順：

化合物15b（1.0g，4.54ミリモル）のTHF（30mL）溶液へCH₃MgBr（6mL，エーテル中3M）を0～5℃で加えた。この混合物を26～34℃で1.5時間攪拌した（黄色の溶液）。この反応混合物をNH₄Cl水溶液（20mL）の添加によってクエンチしてから、EtOAc（3x100mL）で抽出した。この有機層を塩水（3x100mL）で洗浄して減圧下に濃縮して、化合物15c（950mg，収率9

5 %) を白色の固形物として得た。

【0269】

LCMS: $R_t = 0.867$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 201.8$ $[M-OH]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 1.64 (s, 6H).

化合物15dの製造手順:

化合物15c (500mg, 2.27ミリモル) のピリジン (5mL) 溶液へ化合物6e (749mg, 2.50ミリモル) を加えた。生じる混合物を50℃で18時間攪拌した。この混合反応物を減圧下に濃縮してシリカゲルでの分取用TLC ($CH_2Cl_2/MeOH = 15/1$ (v/v)) によって精製して、化合物15d (300mg, 収率29.2%) を褐色の固形物として得た。

10

【0270】

LCMS: $R_t = 0.991$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 483.1$ $[M+H]^+$.

化合物15eの製造手順:

化合物15d (300mg, 0.62ミリモル) 及び K_2CO_3 (171mg, 1.24ミリモル) のDMF (4mL) 溶液に N^1, N^1, N^2 -トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (76mg, 0.74ミリモル) を加えた。この混合物を28~33℃で2時間攪拌した。この反応物に10mLの水を加えて、EtOAc (10mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (10mL x 3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて真空中で濃縮して粗製物を得て、これをシリカゲルでの分取用TLC ($CH_2Cl_2/MeOH = 15/1$ (v/v)) によって精製して、化合物15e (250mg, 収率71%) を褐色の固形物として得た。

20

【0271】

LCMS: $R_t = 0.745$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 565.1$ $[M+H]^+$.

化合物15fの製造手順:

MeOH (5mL) 及び H_2O (1mL) 中の化合物15e (220mg, 0.39ミリモル) の溶液へ Zn (127mg, 1.95ミリモル) と NH_4Cl (208mg, 3.89ミリモル) を加えた。この混合物を N_2 下に70℃で1.5時間攪拌した (褐色の混合物になった)。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (20mL) の添加によってクエンチしてから、EtOAc (3 x 10mL) で抽出した。この有機層を塩水 (3 x 10mL) で洗浄し、乾燥させて真空中で濃縮して、化合物15f (190mg, 収率91.4%) を得た。

30

【0272】

LCMS: $R_t = 0.799$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 535.1$ $[M+H]^+$.

実施例15の製造手順:

化合物15f (190mg, 0.35ミリモル) 及び DIEA (69mg, 0.53ミリモル) のDMF (1mL) 溶液へDMF (1mL) 中の塩化アクリロイル (32mg, 0.35ミリモル) を加えた。生じる混合物を0℃で30分間攪拌した。この反応物を分取用HPLC [カラム: Waters Xbridge 150*255 μm ; 条件: 25~55% B (A: 0.05% アンモニア; B: CH_3CN); 流速: 25mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例15 (37.8mg, 収率12.2%) を白色の固形物として得た。

40

【0273】

LCMS: $R_t = 5.084$ 分/ 10-80CD_7MIN_220&254 クロマトグラフィー (XBridge Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) $m/z = 589.3$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 4.32$ 分/ 10-80_CD_1.2ML クロマトグラフィー (XBridge Shield RP18 2.1*50mm 5 μm).

50

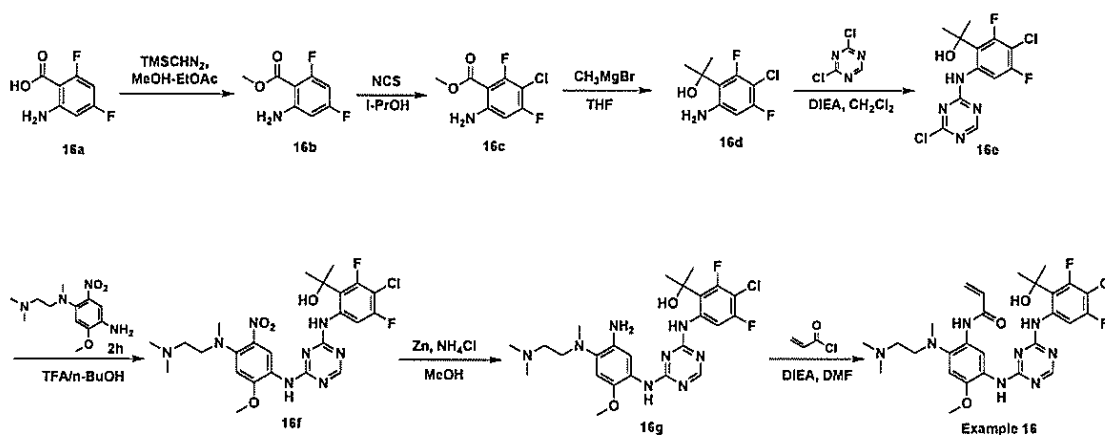
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (br s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.29 (br d, $J=14.8$ Hz, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.43-6.34 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.25-6.13 (m, 1H), 5.73 (br d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.86 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.52 (s, 6H).

実施例 16

N-(5-(4-(4-クロロ-3,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0274】

【化26】



【0275】

化合物 16b の製造手順：

EtOAc (50 mL) 及び MeOH (50 mL) 中の化合物 16a (5.0 g, 28.89 ミリモル) の溶液へ TMSCHN₂ (29 mL, 57.76 ミリモル、ヘキサン中 2 M) を 0~5℃ で加えた。この混合物を 28~36℃ (室温) で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して、化合物 16b (4.8 g, 収率 82.5%) を褐色の固形物として得た。

【0276】

LCMS: R_t = 0.882 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 187.8 [$M+H$]⁺.

^1H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 6.05-5.94 (m, 2H), 5.93-5.72 (m, 2H), 3.76 (s, 3H).

化合物 16c の製造手順：

化合物 16b (2.70 g, 14.42 ミリモル) の i-PrOH (50 mL) 中の攪拌溶液を 0℃ へ冷やして、NCS (2.02 g, 15.15 ミリモル) を少量ずつ加え、生じる黄色の懸濁液を LCMS で追跡しながら 0℃~30℃ で 12 時間攪拌した (徐々に澄明になった)。この反応混合物を真空中で直接濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (条件: 65~75% B (A: 水中 0.05% TFA; B: MeOH); 流速: 40 mL/分) によって精製して、化合物 16c (1000 mg, 純度 87.20% と 500 mg の出発物質) を白色の固形物として得た。

【0277】

LCMS: R_t = 0.905 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 189.9 [$M-32$]⁺.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.04 (br s, 2H), 6.61 (dd, $J=1.8, 11.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

化合物 16 d の製造手順：

化合物 16 c (500 mg, 2.26 ミリモル) の THF (10 mL) 溶液へ CH_3MgBr (3 mL, エーテル中 3 M) を 0~5℃ で加えた。この黄色の溶液を 24~29℃ で 1.5 時間攪拌した (黄色の溶液)。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (20 mL) の添加によってクエンチしてから、 EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。この有機層を塩水 (3 x 10 mL) で洗浄して、真空で直接濃縮して、化合物 16 d (450 mg, 収率 74%) を白色の固形物として得た。

【0278】

LCMS: $R_t = 0.900$ 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 203.9$ [$\text{M}-\text{OH}$]⁺.

10

化合物 16 e の製造手順：

化合物 16 d (450 mg, 2.03 ミリモル) 及び DIEA (394 mg, 3.05 ミリモル) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液へ 2,4-ジクロロ-1,3,5-トリアジン (335 mg, 2.23 ミリモル) を加えた。生じる白色の混合物を 24~29℃ (室温) で 2 時間攪拌した。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (20 mL) の添加によってクエンチしてから、 EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。この有機層を塩水 (3 x 10 mL) で洗浄して、真空で直接濃縮して、化合物 16 e (500 mg, 収率 30%) を白色の固形物として得た。

【0279】

LCMS: $R_t = 0.927$ 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 334.9$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

20

化合物 16 f の製造手順：

$n\text{-BuOH}$ (2 mL) 中の化合物 16 e (100 mg x 3, 0.90 ミリモル) 及び化合物 2 g (80 mg, 0.30 ミリモル) の 3 分割した溶液へ TFA (0.02 mL) を加えた。生じる混合物を 25~33℃ で 3 時間攪拌した (赤色の混合物)。この反応混合物を真空で直接濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (条件: 87~89% B (A: 水中 0.05% TFA; B: MeOH); 流速: 40 mL/分) によって精製して、化合物 16 f (150 mg, 純度 97.18%, 収率 30%) を赤色の固形物として得た。

【0280】

LCMS: $R_t = 0.792$ 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 567.3$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

30

化合物 16 g の製造手順：

MeOH (5 mL) 及び H_2O (1 mL) 中の化合物 16 f (150 mg, 0.26 ミリモル) の溶液へ Zn (87 mg, 1.32 ミリモル) と NH_4Cl (142 mg, 2.65 ミリモル) を加えた。この混合物を N_2 下に 70℃ で 1.5 時間攪拌した (黒色の混合物)。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (20 mL) の添加によってクエンチしてから、 EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。この有機層を塩水 (3 x 10 mL) で洗浄し、乾燥させて真空で直接濃縮して、化合物 16 g (120 mg, 収率 84.6%) を褐色のオイルとして得た。

40

【0281】

LCMS: $R_t = 0.802$ 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 537.1$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

実施例 16 の製造手順：

化合物 16 g (120 mg, 0.22 ミリモル) 及び DIEA (43 mg, 0.33 ミリモル) の DMF (1 mL) 溶液へ DMF (1 mL) 中の塩化アクリロイル (20 mg, 0.22 ミリモル) を加えた。褐色の生じる混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。この反応物を分取用 HPLC [カラム: Waters Xbridge 150 x 2.55 μm; 条件: 62~92% B (A: 0.05% アンモニア; B: CH_3CN); 流速: 25 mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 16 (27.6 mg,

50

収率 21%) を白色の固形物として得た。

【0282】

LCMS: $R_t = 2.310$ 分/ 10-80CD_3MIN_220&254 クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) $m/z = 591.2$ [M+H]⁺.

HPLC: $R_t = 4.78$ 分/ 10-80_CD_1.2ML クロマトグラフィー (XBridge Shield RP18 2.1*50mm).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (br s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 8.35-8.27 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.42 (br s, 1H), 6.18 (br d, J=16.8 Hz, 1H), 5.72 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.90 (br s, 2H), 2.77-2.68 (m, 3H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.24 (br s, 6H), 1.61 (br s, 6H).

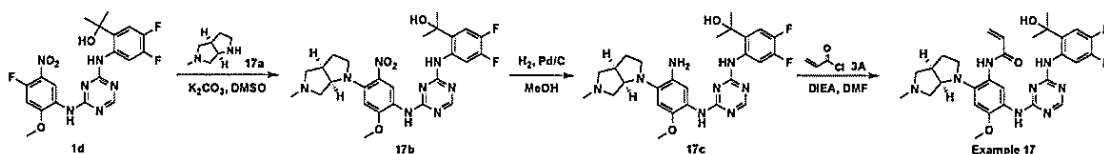
10

実施例 17

N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(3aR,6aR)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)フェニル)アクリルアミド

【0283】

【化27】



20

【0284】

化合物 17b の製造手順：

化合物 1d (200mg, 0.444ミリモル) 及び K₂CO₃ (123mg, 0.888ミリモル) の DMSO (6mL) 溶液へ化合物 17a (67mg, 0.533ミリモル) を加えた。この反応混合物を 85℃で1時間攪拌した (薄黄色から橙色へ変化した)。この反応混合物を氷水浴下の H₂O (80mL) 中へ滴下して、沈殿した固形物を濾過によって回収し、この濾過ケーキを H₂O (15mL x 3) で洗浄してから高真空中で乾燥させて、化合物 17b (200mg, 収率 81%) を橙色の固形物として得た。

30

【0285】

LCMS: $R_t = 0.717$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 557.1$ [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.24 (br s, 2H), 8.03 (br s, 1H), 7.21 (dd, J=8.4, 12.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.56-4.39 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (dt, J=6.8, 10.4 Hz, 1H), 3.18 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.07 (quin, J=7.6 Hz, 1H), 2.83 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.39 (dd, J=7.2, 9.6 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (dd, J=3.2, 10.0 Hz, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.92 (dd, J=6.4, 12.4 Hz, 1H), 1.60 (s, 6H).

40

化合物 17c の製造手順：

化合物 17b (200mg, 0.36ミリモル) の MeOH (15mL) 溶液へ Pd/C (10%, 20mg) を加えた。この反応混合物を H₂ バルーン (15Psi) 下に 25~31℃で3時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮して、化合物 17c (168mg, 収率 88.6%) を灰色がかった緑色の固形物として得た。

【0286】

LCMS: $R_t = 0.675$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 527.3$ [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.21 (br s, 2H), 7.47 (br s, 1H), 7.22 (dd, J=9.0, 12.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.15-4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.48-3.38

50

(m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.62 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.45 (dd, J=7.8, 9.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.60 (s, 6H).

実施例 17 の製造手順：

化合物 17c (155 mg, 0.294 ミリモル) 及び DIEA (57 mg, 0.441 ミリモル) の DMF (2 mL) 溶液へ塩化アクリロイル (27 mg, 0.294 ミリモル) を氷水浴下に加えた。生じる混合物を 5~10℃ で 0.5 時間攪拌した。この反応物を H₂O (0.1 mL) によってクエンチしてから濾過した。この濾液を分取用 HPLC (カラム：Waters Xbridge 150*255 μm; 条件：30~60% B (A: 0.05% アンモニア、B: CH₃CN); 流速：25 mL/分) によって精製して凍結乾燥させて、実施例 17 (39.1 mg, 収率 22.90%) を白色の固形物として得た。

【0287】

LCMS: Rt = 1.990 分/ 10-80CD_3min_220&254.lcm クロマトグラフィー (XBridge Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z=581.3 [M+H]⁺.

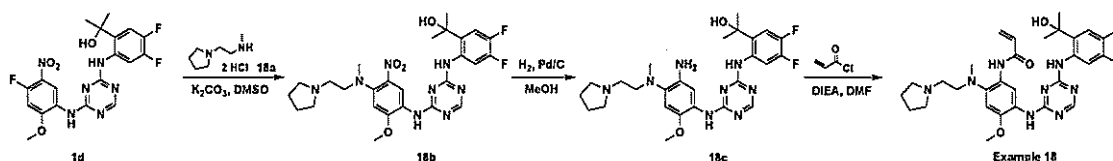
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.65 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 9.59 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (dd, J=8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=8.8, 12.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56-6.44 (m, 1H), 6.44-6.33 (m, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.76 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (dd, J=4.4, 7.8 Hz, 1H), 3.22 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.93-2.78 (m, 3H), 2.72 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 5H), 1.90 (dd, J=4.4, 10.4 Hz, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.76 (s, 6H).

実施例 18

N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド

【0288】

【化28】



【0289】

化合物 18b の製造手順：

化合物 1d (200 mg, 1.0 当量、0.44 ミリモル) 及び K₂CO₃ (243 mg, 4.0 当量、1.76 ミリモル) の DMSO (5 mL) 溶液へ化合物 18a (133 mg, 1.5 当量、0.66 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 85℃ で 4 時間攪拌すると、その間にその色は、薄黄色から深黄色へ変化した。この反応混合物を氷水 (50 mL) 中へ注ぐと、黄色の固形物が沈殿した。この黄色の沈殿した固形物を濾過によって回収してから CH₂Cl₂ (30 mL) で溶かし、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 18b (230 mg, 収率 93%) を黄色の固形物として得た。

【0290】

LCMS: Rt = 0.754 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z= 559.3 [M+H]⁺.

化合物 18c の製造手順：

化合物 18b (230 mg, 1.0 当量、0.41 ミリモル) の MeOH (10 mL) 溶液へ Pd/C (23 mg) を加えた。生じる混合物を H₂ で 3 回パージして脱気してから、水素バルーン (15 psi) 下に 25℃~28℃ (室温) で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 18c (200 mg, 収率 92%) を褐色

の固形物として得た。

【0291】

LCMS: $R_t = 0.678$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 529.1$ [M+H]⁺.

実施例18の製造手順:

化合物18c (200mg, 1.0当量、0.38ミリモル) 及びDIEA (98mg, 2.0当量、0.76ミリモル) のDMF (2.5mL) 溶液へDMF (0.5mL) 中の塩化アクリロイル (34mg, 1.0当量、0.38ミリモル) を加えた。生じる混合物を氷水浴下に0℃で30分間攪拌した。この反応混合物をRP-HPLC (逆相HPLC) [カラム: 逆相カラム; 条件: 50~70% B (A: 0.25% NH₃HCO₃; B: MeOH); 流速: 40mL/分] によって精製し、当該画分を減圧下に濃縮して凍結乾燥させて、化合物: 実施例18 (45.7mg, 収率20%) を白色の固形物として得た。

【0292】

LCMS: $R_t = 1.716$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 583.2$ [M+H]⁺.

HPLC: $R_t = 3.24$ 分/ 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3μm).

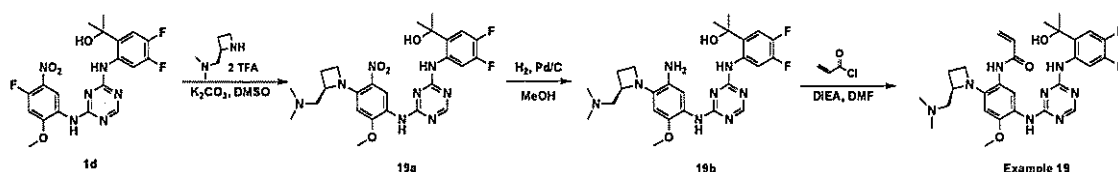
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.65 (br s, 1H), 9.89 (br s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (dd, J=8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=8.4, 12.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.38 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.77 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.06 (br s, 2H), 2.91-2.74 (m, 4H), 2.70 (s, 5H), 1.94 (br s, 4H), 1.76 (s, 6H).

実施例19

(R)-N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0293】

【化29】



【0294】

化合物19aの製造手順:

化合物1d (300mg, 1.0当量、0.67ミリモル) 及びK₂CO₃ (926mg, 10.0当量、6.70ミリモル) のDMSO (5mL) 溶液へ(R)-1-(アゼチジン-2-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン・TFA塩 (2.0g, 10.0当量、6.70ミリモル) を加えた。生じる混合物を85℃で4時間攪拌すると、その間にその色は、薄黄色から深黄色へ変化した。この反応混合物を氷水 (50mL) 中へ注ぐと、黄色の固形物が沈殿した。沈殿した固形物を濾過によって回収してCH₂Cl₂ (20mL) で溶かし、無水Na₂SO₄で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物19a (300mg) を黄色の固形物として得た。

【0295】

LCMS: $R_t = 0.734$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 567.2$ [M+Na]⁺.

化合物19bの製造手順:

化合物 19a (300 mg, 1.0 当量、0.55 ミリモル) の MeOH (10 mL) 溶液へ Pd/C (30 mg) を加えた。生じる混合物を H₂ で 3 回パージして脱気してから、H₂ (水素バルーン、15 P s i) 下に 24~29 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 19b (270 mg) を褐色の固形物として得た。

【0296】

LCMS: R_t = 0.679 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 515.3 [M+H]⁺.

実施例 19 の製造手順:

化合物 19b (270 mg, 1.0 当量、0.52 ミリモル) 及び DIEA (134 mg, 2.0 当量、1.04 ミリモル) の DMF (2.5 mL) 溶液へ DMF (0.5 mL) 中の塩化アクリロイル (47 mg, 1.0 当量、0.52 ミリモル) を加えた。生じる混合物を氷水浴下に 0 °C で 30 分間攪拌した。この反応混合物を分取用 HPLC [カラム: Waters Xbridge 150 * 255 μm; 条件: 20~50% B (A: 0.05% N H₃ H₂ O; B: CH₃ CN); 流速: 25 mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 19 (77.5 mg) を白色の固形物として得た。

【0297】

LCMS: R_t = 1.658 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 568.8 [M+H]⁺.

HPLC: R_t = 2.89 分/ 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50 mm 3μm).

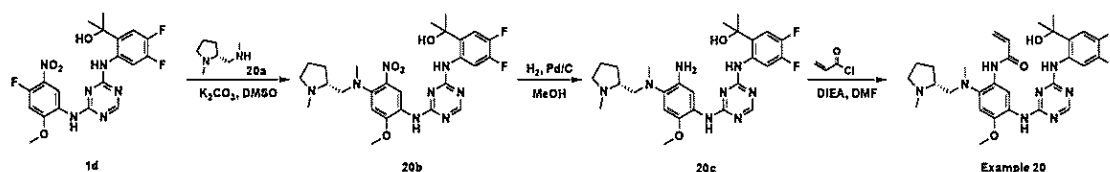
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.49 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30 (dd, J=7.9, 12.9 Hz, 1H), 7.67-7.44 (m, 1H), 7.09 (dd, J=8.7, 12.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.43-6.29 (m, 2H), 5.80 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (br s, 1H), 3.58 (q, J=8.0 Hz, 1H), 2.66 (dd, J=5.9, 12.9 Hz, 1H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.74 (s, 6H).

実施例 20

(R)-N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド

【0298】

【化30】



【0299】

化合物 20b の製造手順:

化合物 1d (300 mg, 0.666 ミリモル) 及び K₂CO₃ (184 mg, 1.332 ミリモル) の DMSO (6 mL) 溶液へ化合物 20a (160 mg, 0.793 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 85 °C で 6 時間攪拌すると、その間に薄黄色から橙色へ変化した。この反応混合物を氷水浴下の H₂O (80 mL) 中へ滴下すると固形物が析出し、これを濾過によって回収して、この濾過ケーキを H₂O (15 mL x 3) で洗浄し、真空で乾燥させて、化合物 20b (300 mg, 収率 81%) を橙色の固形物として得た。

【0300】

LCMS: Rt = 0.731 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z=559.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.37 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.22 (dd, J=8.8, 12.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.54 (dd, J=5.2, 13.6 Hz, 1H), 3.23-3.00 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (q, J=9.2 Hz, 1H), 2.12-1.97 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.60 (s, 6 H), 1.57-1.47 (m, 1H).

化合物20cの製造手順:

化合物20b (300mg, 0.537ミリモル) のMeOH (15mL) 溶液へPd/C (10%, 30mg) を加えた。この反応混合物をH₂バルーン (15Psi) 下に25~31℃で3時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して、化合物20c (260mg, 収率79.4%) を褐色の固形物として得た。

【0301】

LCMS: Rt = 0.686 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z=529.2 [M+H]⁺.

実施例20の製造手順:

化合物20c (260mg, 0.427ミリモル) 及びDIEA (83mg, 0.64ミリモル) のDMF (3mL) 溶液へ氷水浴で塩化アクリロイル (39mg, 0.427ミリモル) を加えた。生じる混合物を5~10℃で0.5時間攪拌した。この反応物をH₂O (0.1mL) によってクエンチしてから濾過し、濾液を分取用HPLC (カラム: Waters Xbridge 150*255μm; 条件: 50~80% B (A: 0.05%アンモニア, B: CH₃CN); 流速: 25mL/分) によって精製して凍結乾燥させて、実施例20 (44.4mg, 収率17.9%) を白色の固形物として得た。

【0302】

LCMS: Rt = 2.208 分/ 10-80CD_3min_220&254.lcm クロマトグラフィー (XBridge Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z=583.3 [M+H]⁺.

HPLC: Rt = 4.39 分/ 10-80_CD_1.2ML クロマトグラフィー (XBridge Shield RP18 2.1*50mm 5μm).

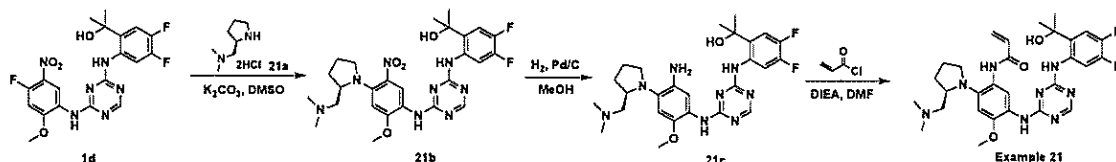
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.58 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H), 10.01 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (dd, J=8.0, 13.2 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=8.8, 12.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.39 (br s, 1H), 6.38 (br s, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.77 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18-3.03 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.97 (qd, J=8.8, 12.4 Hz, 1H), 1.79-1.72 (m, 8H), 1.43-1.35 (m, 1H).

実施例21

(R)-N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0303】

【化31】



【0304】

10

20

30

40

50

化合物 21b の製造手順：

化合物 1d (150mg, 0.33ミリモル)、化合物 21a (101mg, 0.50ミリモル)、及び K_2CO_3 (91mg, 0.66ミリモル) の DMSO (3mL) 溶液を 90℃で3時間攪拌した。この反応混合物を氷水 (15mL) 中へ注いでから30分間攪拌し、沈殿した固形物を回収してこの濾過ケーキを CH_2Cl_2 (35mL) 中へ溶かし、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濾液を真空で濃縮して、化合物 21b (220mg, 粗製) を黄色の固形物として得た。

【0305】

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.01 (dd, $J=8.4$ Hz, 12.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 7H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.83-1.65 (m, 3H), 1.62 (s, 6H).

10

化合物 21c の製造手順：

化合物 21b (200mg, 粗製、0.33ミリモル) 及び Pd/C (20mg) の MeOH (3mL) 溶液を H_2 バルーン下に 25～31℃で1時間攪拌した (暗色の混合物)。この反応混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して、化合物 21c (180mg, 粗製) を緑色の固形物として得た。

【0306】

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (br s, 1H), 8.29-8.15 (m, 2H), 7.80-7.50 (m, 2H), 7.01 (dd, $J=9.2$ Hz, 12.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.36-3.31 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 7H).

20

実施例 21 の製造手順：

化合物 21c (180mg, 粗製、0.33ミリモル) 及び DIEA (85mg, 0.66ミリモル) の DMF (3mL) 溶液へ塩化アクリロイル (30mg, 0.33ミリモル) を 0℃で滴下した。この黒色の混合物を 0℃で1時間攪拌した。この反応混合物を分取用 HPLC：[カラム：Waters Xbridge 150*255 μm ；条件：40～70% B (A：0.05% アンモニア；B： CH_3CN)；流速：25mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 21 (40.6mg, 3工程で21%) を白色の固形物として得た。

30

【0307】

LCMS: $R_t=1.856$ 分/ 10-80AB_4min_ 220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z=583.0$ [$M+H$] $^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.65 (br s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (dd, $J=8.0$ Hz, 12.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.10 (dd, $J=8.8$ Hz, 12.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.41-6.30 (m, 2H), 6.05 (br s, 1H), 5.78 (dd, $J=3.2$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.29 (dd, $J=8.0$ Hz, 12.4 Hz, 1H), 2.17-2.07 (m, 7H), 2.01-1.84 (m, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.72-1.64 (m, 1H).

HPLC: $R_t=3.26$ 分/ 10-80AB_1.2ml クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3 μm).

40

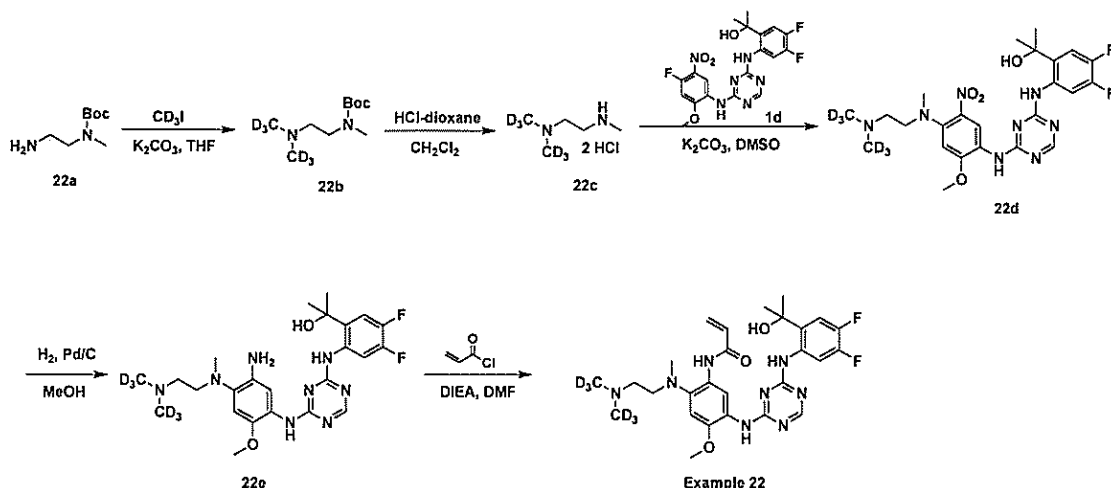
実施例 22

N-(2-((2-(ビス(メチル- d_3)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-((4-((4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0308】

50

【化 3 2】



10

【0309】

化合物 22b の製造手順：

化合物 22a (500mg, 2.87ミリモル) 及び K_2CO_3 (793mg, 5.74ミリモル) の THF (20mL) 溶液へ CD_3I (624mg, 4.30ミリモル) を加えた。この混合物を 26~33℃で1時間攪拌すると、白色の固形物が析出した。次いで、この混合物へ CD_3I (208mg, 0.5当量、1.43ミリモル) を加えて、26~33℃でさらに1時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、有機層を減圧下に濃縮して、化合物 22b (300mg, 収率50%) を無色の固形物として得た。LCMS: $R_t = 0.743$ 分/ 0-60AB_2MIN_E.M クロマトグラフィー (Xtimate C18, 2.1 x 30mm, 3um), MS (ESI) $m/z = 209.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

20

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 3.24-3.18 (m, 1H), 3.12 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.78 (br s, 3H), 2.62 (br t, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

化合物 22c の製造手順：

化合物 22b (300mg, 1.0当量、1.44ミリモル) の CH_2Cl_2 (5mL) 溶液へ HCl-ジオキサン (5mL, 4M) を加えた。生じる混合物を 22~27℃で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して、化合物 22c (250mg, 収率95%) を黄色のオイルとして得た。

30

【0310】

LCMS: $R_t = 0.098$ 分/ 0-60AB_2MIN_E.M クロマトグラフィー (Xtimate C18, 2.1 x 30mm, 3um), MS (ESI) $m/z = 109.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 3.43-3.37 (m, 1H), 3.36-3.22 (m, 1H), 3.16 (br s, 2H), 2.56 (br s, 3H).

化合物 22d の製造手順：

化合物 22c (250mg, 0.55ミリモル) 及び K_2CO_3 (304mg, 2.20ミリモル) の DMSO (5mL) 溶液へ化合物 6d (250mg, 1.38ミリモル) を加えた。生じる混合物を 22~27℃で12時間攪拌すると、その間にその色は、薄褐色から深黄色へ変化した。この反応混合物を EtOAc (20mL) で希釈して、塩水 (2 x 30mL) で洗浄した。この有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$) によって精製して、化合物 22d (90mg, 収率30%) を黄色の固形物として得た。

40

【0311】

LCMS: $R_t = 2.414$ 分/ 10-80AB_7min_220&254.lcm クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1 x 30mm), MS (ESI) $m/z = 539.0$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

化合物 22e の製造手順：

50

化合物 22 d (90 mg, 1.0 当量、0.17 ミリモル) の MeOH (10 mL) 溶液へ Pd/C (9 mg) を加えた。生じる混合物を H₂ で 3 回パージして脱気してから、水素バルーン (15 Psi) 下に 23~28 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 22 e (70 mg, 収率 81 %) を無色のオイルとして得た。この構造と純度は、LCMS (R_t = 0.698 分、509.4 [M+H]⁺) によって確定した。

【0312】

LCMS: R_t = 0.698 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 509.4 [M+H]⁺.

実施例 22 の製造手順：

化合物 22 e (70 mg, 0.14 ミリモル) 及び DIEA (36 mg, 0.28 ミリモル) の DMF (2.5 mL) 溶液へ化合物：塩化アクリロイル (13 mg, 0.14 ミリモル) の DMF (0.5 mL) 溶液を 0 °C で滴下した。生じる混合物を氷水浴下に 0 °C で 30 分間攪拌した。この反応混合物を分取用 HPLC [カラム：Waters Xbridge 150 x 255 μm; 条件：38~68 % B (A : 0.05 % NH₃H₂O; B : CH₃CN) ; 流速：2.5 mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 22 (21.9 mg, 収率 28 %) を白色の固形物として得た。

【0313】

LCMS: R_t = 1.790 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1 x 30mm), MS (ESI) m/z = 563.0 [M+H]⁺.

HPLC: R_t = 3.06 分/ 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3 x 50 mm 3um).

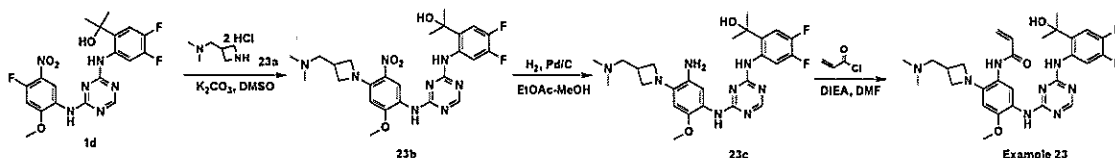
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.68 (br s, 1H), 10.46 (br s, 1H), 9.97 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (dd, J=8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.11 (dd, J=8.8, 12.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.44-6.30 (m, 2H), 6.11 (br s, 1H), 5.80-5.73 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.88 (br s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.29 (br s, 2H), 1.77 (s, 6H).

実施例 23

N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0314】

【化33】



【0315】

化合物 23 b の製造手順：

化合物 1 d (150 mg, 0.318 ミリモル)、化合物 23 a (60 mg, 0.318 ミリモル)、及び K₂CO₃ (175 mg, 1.27 ミリモル) の DMSO (2 mL) 中の混合物を 90 °C で 3 時間攪拌した (褐色の懸濁液)。この反応物を氷水 (8 mL) でクエンチしてから濾過して、そのケーキを H₂O (5 mL) で洗浄し、高真空で乾燥させて、化合物 23 b (180 mg, 収率 74.3 %) を黄色の固形物として得た。

【0316】

LCMS: R_t = 0.710 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 545.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.05 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8

.24 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.17 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.67-3.63 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.57 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.69 (s, 6H).

化合物 23c の製造手順：

EtOAc (20 mL) 及び MeOH (5 mL) 中の化合物 23b (180 mg, 0.33 ミリモル) 及び Pd/C (180 mg, 10%) の混合物を H₂ バルーン下に 23 ~ 28 °C で 3 時間攪拌した (黒色の混合物になった)。この反応物を濾過して、そのケーキを EtOAc (50 mL) で濯ぎ、濾液を真空で濃縮して、化合物 23c (140 mg, 収率 82.3%) を黄色の固形物として得た。

【0317】

LCMS: R_t = 0.660 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 515.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.63 (br s, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 3.94 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.41 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.59 (s, 6H).

実施例 23 の製造手順：

化合物 23c (140 mg, 0.27 ミリモル) 及び DIEA (105 mg, 0.81 ミリモル) の DMF (3 mL) 中の混合物へ塩化アクリロイル (29.9 mg, 0.33 ミリモル) の DMF (1 mL) 溶液を氷水浴下に 1 時間にわたって滴下した。この反応物を 0 ~ 5 °C で 30 分間攪拌した (褐色の溶液) 後で、この反応物を H₂O (0.1 mL) でクエンチして、生じる溶液を分取用 HPLC [Waters Xbridge 150 * 25.5 μm; 条件: 37 ~ 57% B (A: 0.05% アンモニア; B: CH₃CN); 流速: 25 mL/分] によって直接精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 23 (32.4 mg, 収率 20.9%) を黄色の固形物として得た。

【0318】

LCMS: R_t = 2.172 分 / 0-60AB_4.0 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 569.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35-8.27 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 1H), 6.41-6.27 (m, 3H), 5.80 (d, J=10.0 Hz, 2H), 3.99 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.50 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.71 (s, 6H).

HPLC: R_t=2.24 分. HPLC-P Venusil XBP C18 3*50 mm, method/0-60AB_1.2 ML.MET

実施例 24

N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド

【0319】

10

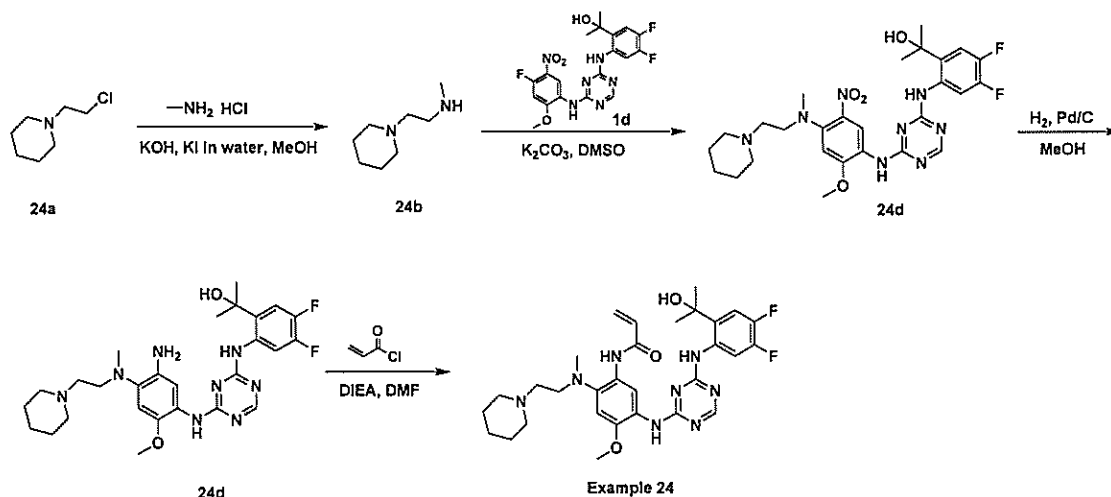
20

30

40

50

【化 3 4】



10

【0 3 2 0】

化合物 2 4 b の製造手順：

化合物 2 4 a (1.0 g, 6.77 ミリモル) 及びメタンアミン (1.4 g, 20.31 ミリモル) の MeOH (10 mL) 溶液へ 5 mL の水中の KOH (760 mg, 13.55 ミリモル) を触媒量の KI (225 mg, 1.35 ミリモル) とともに加えた。生じる混合物を 50℃～80℃で 18 時間加熱した。この反応物を HCl (1 M) で処理して pH=7 に調整してから、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。この有機層を塩水 (3 x 10 mL) で洗浄し、乾燥させて減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH=10/1 (v/v)) によって精製して、化合物 2 4 b (120 mg, 収率 12.5%) を無色のオイルとして得た。

20

【0 3 2 1】

LCMS: R_t = 1.688 分 (MSD TIC)/10-80CD_4MIN (XBrige Shield RP18 2.1 x 50 mm), MS (ESI) m/z = 143.2 [M+H]⁺.

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.57-2.47 (m, 2H), 2.46-2.30 (m, 8H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 5H), 1.42 (br d, J=5.2 Hz, 2H).

化合物 2 4 c の製造手順：

化合物 1 d (190 mg, 0.42 ミリモル) 及び K₂CO₃ (116 mg, 0.84 ミリモル) の DMSO (2 mL) 溶液に化合物 2 4 b (60 mg, 0.42 ミリモル) を加えた。この混合物を 28～33℃で 2 時間攪拌した。この反応混合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (条件：65～75% B (A: 水中 0.05% TFA; B: MeOH); 流速：40 mL/分) によって精製して、化合物 2 4 c (90 mg, 収率 37.3%) を赤色の固形物として得た。

【0 3 2 2】

40

LCMS: R_t = 0.805 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 573.2 [M+H]⁺.

化合物 2 4 d の製造手順：

化合物 2 4 c (90 mg, 0.16 ミリモル) の MeOH (3 mL) 溶液へ Pd/C (10 mg) を N₂ 保護下に加えた。この黒色の混合物を H₂ バルーン (15 Psi) 下に 26～33℃で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 2 4 d (70 mg, 収率 82.1%) を褐色のオイルとして得た。

【0 3 2 3】

LCMS: R_t = 0.764 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 543.1 [M-OH]⁺.

50

実施例 24 の製造手順：

化合物 24 d (70 mg, 0.13 ミリモル) 及び DIEA (25 mg, 0.19 ミリモル) の DMF (1 mL) 溶液へ塩化アクリロイル (12 mg, 0.13 ミリモル) の DMF (1 mL) 溶液を加えた。生じる褐色の混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。この反応物を分取用 HPLC [カラム：Waters Xbridge 150 x 255 μm; 条件：40~70% B (A：0.05% アンモニア; B：CH₃CN); 流速：25 mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 24 (12.9 mg, 収率 16.8%) を白色の固形物として得た。

【0324】

LCMS: $R_t = 5.224$ 分 / 10-80CD_7MIN_220&254 クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50 mm), MS (ESI) $m/z = 597.3$ [M+H]⁺.

HPLC, $R_t = 4.81$, 純度 96.87% (220nm); 10-80_CD_1.2mL.MET (XBridge Shield RP 18 2.1 x 50mm 5um).

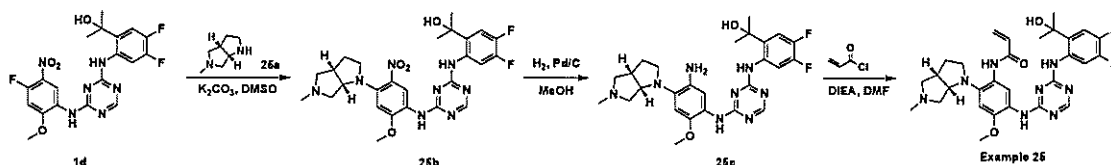
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (br s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.59 (dd, J=10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.31-6.12 (m, 2H), 5.72 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.98 (br t, J=6.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.40-2.22 (m, 6H), 1.57-1.44 (m, 10H), 1.37 (br d, J=4.0 Hz, 2H), 1.24 (br s, 1H).

実施例 25

N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((3aS,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)フェニル)アクリルアミド

【0325】

【化35】



【0326】

化合物 25 b の製造手順：

化合物 1 d (200 mg, 0.444 ミリモル) 及び K₂CO₃ (123 mg, 0.888 ミリモル) の DMSO (4 mL) 溶液へ化合物 25 a (196 mg, 1.554 ミリモル) を加えた。この薄黄色の反応混合物を 85℃ で 3 時間攪拌した (褐色から橙色へ変化した)。この反応混合物を氷水浴下の H₂O (40 mL) 中へ滴下すると、その間に固形物が析出した。沈殿した固形物を濾過によって回収して H₂O (15 mL x 3) で洗浄してから高真空中で乾燥させて、化合物 25 b (230 mg, 収率 89.8%) を橙色の固形物として得た。

【0327】

LCMS: $R_t = 0.709$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 557.2$ [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.04 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.06 (dd, J=8.4, 12.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (dt, J=6.4, 10.4 Hz, 1H), 3.15 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.01 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 2.67 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.39 (br dd, J=6.4, 9.2 Hz, 1H), 2.23 (d, J=9.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.86 (dd, J=6.0, 12.4 Hz, 1H), 1.65 (s, 6H).

化合物 25c の製造手順：

化合物 25b (230mg, 0.338ミリモル) の MeOH (15mL) 溶液へ Pd/C (10%, 25mg) を加えた。この反応混合物を H₂ バルーン (15Psi) 下に 22~28℃ で 3 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して、化合物 25c (180mg, 収率 82%) を灰色がかった緑色のオイルとして得た。

【0328】

LCMS: R_t = 0.667 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 527.2 [M+H]⁺.

実施例 25 の製造手順：

化合物 25c (170mg, 0.33ミリモル) 及び DIEA (64mg, 0.50ミリモル) の DMF (2mL) 溶液へ塩化アクリロイル (29mg, 0.33ミリモル) を氷水浴下で加えた。生じる混合物を 5~10℃ で 0.5 時間攪拌した。この反応物を H₂O (0.1mL) によってクエンチしてから濾過し、濾液を分取用 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150*255µm; 条件: 30~60% B (A: 0.05% アンモニア、B: CH₃CN); 流速: 25mL/分) によって精製して凍結乾燥させて、実施例 25 (48.0mg, 収率 25.1%) を白色の固形物として得た。

【0329】

LCMS: R_t = 1.982 分/ 10-80CD_3 min_220&254 (XBridge Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z = 581.3 [M+H]⁺.

HPLC: R_t = 3.94 純度 96.04% (220nm); 10-80_CD_1.2mL.MET (XBridge Shield RP18 2.1*50mm 5µm).

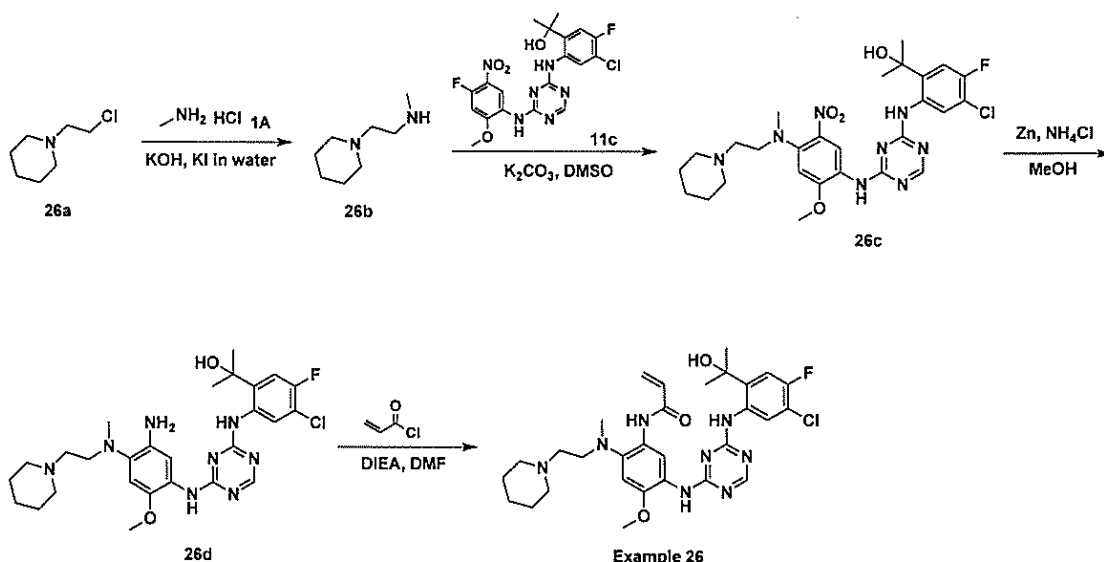
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.66 (br s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 9.59 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (dd, J=8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.10 (dd, J=8.8, 12.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.53-6.34 (m, 2H), 5.99 (br s, 1H), 5.76 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.21 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.92-2.78 (m, 3H), 2.71 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.90 (dd, J=4.0, 10.0 Hz, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.76 (br s, 6H).

実施例 26

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド

【0330】

【化36】



【0331】

化合物 26b の製造手順：

化合物 26a (1.0 g, 6.77 ミリモル) の MeOH (10 mL) 溶液へ DIEA (1.8 g, 13.55 ミリモル) とメタンアミン塩酸塩 (10 mL, 20.31 ミリモル、THF 中 2 M) を加えた。生じる混合物を 18 時間攪拌した。この反応物を HCl (1 M) で処理して pH = 7 に調整してから、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。この有機層を塩水 (3 x 10 mL) で洗浄し、乾燥させて減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1 (v/v)) によって精製して、化合物 26b (120 mg, 収率 12.5%) を無色のオイルとして得た。

【0332】

LCMS: R_t = 1.688 分/ 10-80CD_4MIN (XBrige Shield RP18 2.1 x 50mm), MS (ESI) m/z = 143.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.57-2.47 (m, 2H), 2.46-2.30 (m, 8H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 5H), 1.42 (br d, J=5.0 Hz, 2H).

化合物 26c の製造手順：

化合物 26b (197 mg, 0.42 ミリモル) 及び K₂CO₃ (116 mg, 0.84 ミリモル) の DMSO (2 mL) 溶液に化合物 11c (60 mg, 0.42 ミリモル) を加えた。この混合物を 23~28 °C で 2 時間攪拌した。これを MeOH/H₂O (水中 55%~60% MeOH) で溶出させる Biotage フラッシュ逆相 C-18 カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 26c (150 mg, 収率 60.4%) を赤色の固形物として得た。

【0333】

LCMS: R_t = 0.826 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 589.1 [M+H]⁺.

化合物 26d の製造手順：

MeOH (5 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の化合物 26c (150 mg, 0.26 ミリモル) の溶液へ Zn (87 mg, 1.32 ミリモル) と NH₄Cl (142 mg, 2.65 ミリモル) を加えた。この混合物を N₂ 下に 70 °C で 1.5 時間攪拌した (黒色の混合物)。この反応混合物を NH₄Cl 水溶液 (20 mL) の添加によってクエンチしてから、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。この有機層を塩水 (3 x 10 mL) で洗浄し、乾燥させて真空中で直接濃縮して、化合物 26d (120 mg, 収率 84.4%) を褐色のオイルとして得た。

【0334】

LCMS: R_t = 0.783 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 559.1 [M-OH]⁺.

実施例 26 の製造手順：

化合物 26d (120 mg, 0.21 ミリモル) 及び DIEA (42 mg, 0.32 ミリモル) の DMF (1 mL) 溶液へ塩化アクリロイル (19 mg, 0.21 ミリモル) の DMF (1 mL) 溶液を 0 °C で滴下した。褐色の生じる混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。この反応物を Biotage フラッシュ逆相 C-18 カラムクロマトグラフィー [条件：75~80% B (A: 0.05% NH₄HCO₃ 水溶液; B: CH₃CN); 流速：40 mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 26 (47.2 mg, 収率 35.9%) を白色の固形物として得た。

【0335】

LCMS: R_t = 5.365 分/ 10-80CD_7MIN_220&254 クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z = 613.3 [M+H]⁺.

HPLC: R_t = 4.83, 純度 97.09% (220nm), 10-80_CD_1.2mL.MET (XBridge Shield RP18 2.1 x 50mm 5um).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H),

10

20

30

40

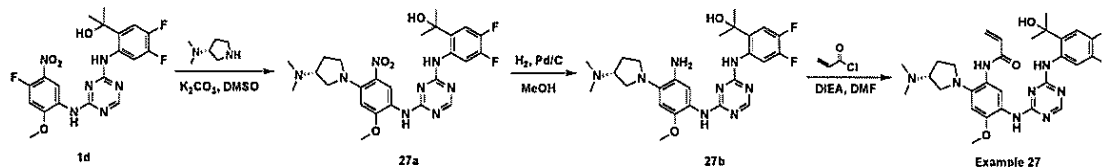
50

6.30 (s, 1H), 6.19 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 5.72 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (br s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.34 (br s, 6H), 1.57-1.31 (m, 13H).

実施例 27

(R)-N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
【0336】

【化37】



10

【0337】

化合物 27a の製造手順：

化合物 1d (180mg, 0.40ミリモル) 及び K_2CO_3 (110.6mg, 0.80ミリモル) の DMSO (4mL) 溶液へ (R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン (54.8mg, 0.48ミリモル) を加えた。生じる混合物を 24~27℃で 2 時間攪拌した。この反応混合物をバッチ：1359-035 のそれと合わせて、慎重に攪拌しながら水 (50mL) 中へ注ぐと、黄色の固形物が沈殿した。沈殿した固形物を濾過によって回収して CH_2Cl_2 (20mL) で溶かし、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 27a (210mg, 収率 87%) を黄色の固形物として得た。

20

【0338】

LCMS: R_t = 0.705 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 545.1 $[M+H]^+$.

化合物 27b の製造手順：

化合物 27a (210mg, 0.39ミリモル) の MeOH (5mL) 溶液へ Pd/C (35mg) を加えた。生じる混合物を H_2 で 3 回パージして脱気してから、 H_2 バルーン (15 Psi) 下に 23~29℃で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 27b (170mg, 収率 84.7%) を褐色の固形物として得た。

30

【0339】

LCMS: R_t = 0.667 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 515.2 $[M+H]^+$.

実施例 27 の製造手順：

化合物 27b (100mg, 0.19ミリモル) 及び DIEA (50mg, 0.38ミリモル) の DMF (2mL) 溶液へ DMF (1mL) 中の塩化アクリロイル (17mg, 0.19ミリモル) を加えた。生じる混合物を氷水浴下に 0℃で 20 分間攪拌した。この反応混合物を 3 滴の水によってクエンチして、分取用 TLC (CH_2Cl_2 /MeOH = 7/1 (v/v)) によって精製して、不純な生成物 (100mg) を白色の固形物として得て、これを分取用 HPLC (カラム：Waters Xbridge 150*255 μ m: 30~60% B (A: 水 (0.05 (v/v))% 水酸化アンモニウム)、B: CH_3CN), 流速：25mL/分) によってさらに精製して、実施例 27 (15mg, 収率 13.9%) を白色の固形物として得た。

40

【0340】

LCMS: R_t = 1.651 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 568.9 $[M+H]^+$.

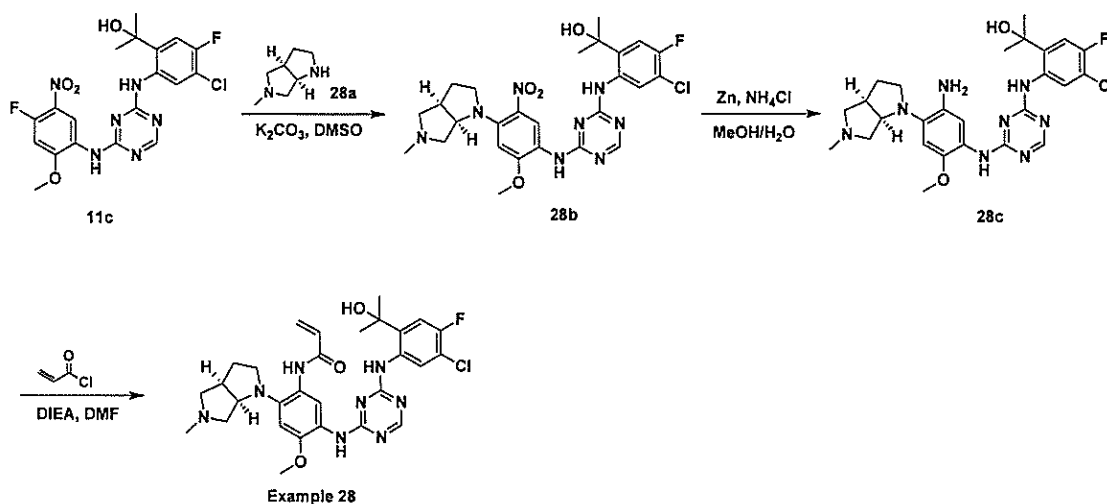
HPLC: R_t = 3.17 分/ 10-80_CD_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3 μ m).

50

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.59 (br s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (dd, $J=8.0, 13.2$ Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.10 (dd, $J=8.4, 12.2$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.40-6.36 (m, 2H), 5.84-5.78 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.15-3.07 (m, 4H), 2.90 (br t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.19 (dt, $J=7.2, 12.8$ Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (s, 6H).

実施例 28

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((3aR,6aR)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)フェニル)アクリルアミド
【0341】
【化38】



【0342】

化合物 28b の製造手順：

化合物 11c (300mg, 0.64ミリモル) の DMSO (5mL) 溶液へ炭酸カリウム (450mg, 3.25ミリモル) と化合物 28a (120mg, 0.95ミリモル) を加えた。この混合物を 85℃で3時間攪拌した。この混合物を氷水 (30mL) 中へ注ぐと、固形物が析出した。この固形物を吸引濾過によって分離して真空中で乾燥させて、化合物 28b (320mg, 収率 87%) を橙色の固形物として得た。

【0343】

LCMS: $R_t = 1.868$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18, 2.1 x 30mm, 3um), MS (ESI) $m/z = 573.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.62 (s, 6H).

化合物 28c の製造手順：

化合物 28b (200mg, 0.35ミリモル) のメタノール/水 (5mL/1mL) 溶液へ NH_4Cl (112mg, 2.09ミリモル) と Zn (114mg, 1.75ミリモル) を加えた。生じる混合物を窒素下に 90℃で1時間攪拌した。この混合物を水 (20mL) 中へ注いで、ジクロロメタン (15mL x 4) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空中で濃縮して褐色のゴムを得て、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 0~10% メタノール) によ

って精製して、化合物 28c (110mg, 収率 57.8%) を緑色の固形物として得た。
【0344】

LCMS: $R_t = 0.716$ 分/ 5-95AB_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 543.0$ $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.82 (br. s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.80 (br. s, 3H), 6.29 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.52 (s, 6H).

実施例 28 の製造手順:

化合物 28c (90mg, 0.17ミリモル) の DMF (3mL) 溶液へ DIEA (43mg, 0.33ミリモル) に続いて、塩化アクリロイル (15mg, 0.17ミリモル) を 0°C で 3 回加えた。この混合物を水でクエンチして、先のバッチと合わせて分取用 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 x 25, 5 μ m, 条件: 46% ~ 66% B (A: 水 / 10mM NH_4HCO_3 , B: CH_3CN), 流速: 25mL/分) によってさらに精製して、実施例 28 (29.4mg, 収率 23.8%) を白色の固形物として得た。

【0345】

LCMS: $R_t = 1.870$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1 x 30mm), MS (ESI) $m/z = 597.1$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 3.84$ 分/ 10-80_CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1 x 50mm 5 μ m).

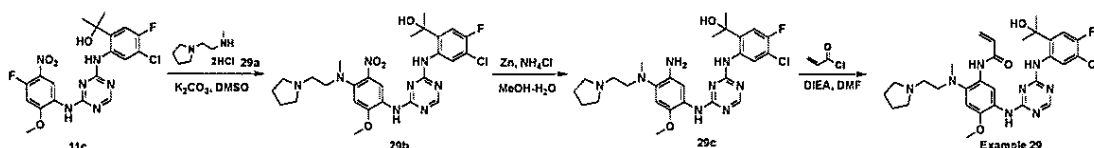
^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.53 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.42 (br. s, 1H), 6.35-6.26 (m, 1H), 5.98 (br. s, 1H), 5.69 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 3H), 2.72-2.56 (m, 1H), 2.31-2.08 (m, 5H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.69 (s, 6H).

実施例 29

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド

【0346】

【化39】



【0347】

化合物 29b の製造手順:

化合物 11c (200mg, 0.43ミリモル) 及び K_2CO_3 (119mg, 0.86ミリモル) の DMSO (5mL) 溶液へ化合物 29a (105mg, 0.52ミリモル) を加えた。生じる混合物を 85°C で 4 時間攪拌すると、その間にその色は、薄黄色から深黄色へ変化した。この反応混合物を氷水 (50mL) 中へ注ぐと、黄色の固形物が沈殿した。沈殿した固形物を濾過によって回収して CH_2Cl_2 (30mL) で溶かし、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 29b (230mg, 収率 93%) を黄色の固形物として得た。

【0348】

LCMS: $R_t = 0.814$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-1

8e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 575.1 [M+H]^+$.

化合物 29c の製造手順：

MeOH (10 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の化合物 29b (230 mg, 0.40 ミリモル) の溶液へ Zn (130 mg, 2.00 ミリモル) と NH₄Cl (214 mg, 4.00 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を減圧下に濃縮して残渣を得て、これを EtOAc (2 x 10 mL) と水 (10 mL) の間で分配した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して減圧下に濃縮して、化合物 29c (180 mg, 収率 82%) を白色の固形物として得た。

【0349】

LCMS: $R_t = 0.766$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 545.1 [M+H]^+$.

実施例 29 の製造手順：

化合物 29c (180 mg, 0.33 ミリモル) 及び DIEA (85 mg, 0.66 ミリモル) の DMF (2.5 mL) 溶液へ塩化アクリロイル (30 mg, 0.33 ミリモル) の DMF (0.5 mL) 溶液を加えた。生じる混合物を氷水浴下に 0℃ で 30 分間攪拌した。この反応混合物を RP-HPLC (逆相 HPLC) [カラム：逆相カラム；条件：42~72% B (A: 0.25% NH₃HCO₃；B: MeOH)；流速：40 mL/分] によって精製した。当該画分を減圧下に濃縮して凍結乾燥させて、実施例 29 (47.4 mg, 収率 20%) を白色の固形物として得た。

【0350】

LCMS: $R_t = 1.912$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1 x 30mm), MS (ESI) $m/z = 599.0 [M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 3.41$ 分/ 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3 x 50mm 3um).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.61 (br s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H), 8.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.10 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.38 (br d, J=4.8 Hz, 2H), 6.13 (br s, 1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.95 (br s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (br s, 4H), 2.42 (br s, 2H), 1.83 (br s, 4H), 1.78 (s, 6H).

実施例 30

(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド

【0351】

10

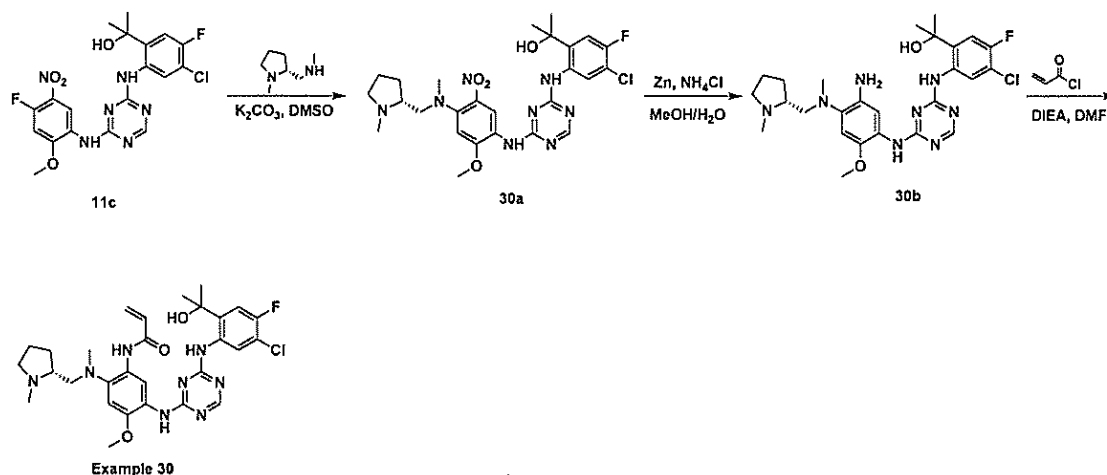
20

30

40

50

【化 40】



【0352】

化合物 30a の製造手順：

化合物 11c (180mg, 0.386ミリモル) 及び K_2CO_3 (107mg, 0.772ミリモル) の DMSO (3mL) 溶液へ (R)-N-メチル-1-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタンアミン (93mg, 0.463ミリモル) を加えた。この反応混合物を 85℃ で 1 時間攪拌した (黄色から深橙色へ変化した)。この反応混合物を氷水浴下の H_2O (40mL) 中へ滴下すると、固形物が析出した。この固形物を濾過によって回収して、 H_2O (15mL x 3) で洗浄してから真空で乾燥させて、化合物 30a (227mg, 収率 82%) を橙色の固形物として得た。

【0353】

LCMS: $R_t = 0.743$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 575.1$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.96 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.29 (br s, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.02 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.07 (dd, $J = 7.6, 13.2$ Hz, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.54-1.46 (m, 1H).

化合物 30b の製造手順：

化合物 30a (227mg, 0.316ミリモル) の MeOH/ $H_2O = 5/1$ (5mL) 溶液へ Zn (124mg, 6.0当量、1.896ミリモル) と NH_4Cl (101mg, 1.896ミリモル) を加えた。生じる混合物を 90℃ で 1 時間加熱した (橙色から褐色へ変化した)。この反応混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して粗製の残渣を得て、これを CH_2Cl_2 (20mL) で溶かし、水 (15mL x 3) で洗浄してから、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、化合物 30b (170mg, 収率 98%) を褐色の固形物として得た。

【0354】

LCMS: $R_t = 0.700$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 545.2$ $[M+H]^+$.

実施例 30 の製造手順：

化合物 30b (170mg, 0.312ミリモル) 及び DIEA (60mg, 0.468ミリモル) の DMF (2mL) 溶液へ塩化アクリロイル (28mg, 0.312ミリモル) を氷水浴下に加えた。生じる混合物を 5~10℃ で 10 分時間攪拌した。この反応物を H_2O (0.1mL) によってクエンチしてから濾過し、濾液を分取用 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 x 255 μm ; 条件: 50~80% B (A: 0.05% アンモニア、B: CH_3CN); 流速: 25mL/分) によって精製してから凍結乾燥さ

せて、実施例 30 (78.1 mg, 収率 41.8%) を得た。

【0355】

LCMS: $R_t = 1.983$ 分/ 10-80AB_4min_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSS H-LCMS-D Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 599.0$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.52 (br s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 10.02 (br s, 1H), 8.46 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.09 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.39 (br s, 1H), 6.38 (br s, 1H), 6.11 (br s, 1H), 5.77 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.20-3.02 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 1H), 1.77 (br s, 6H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 1H).

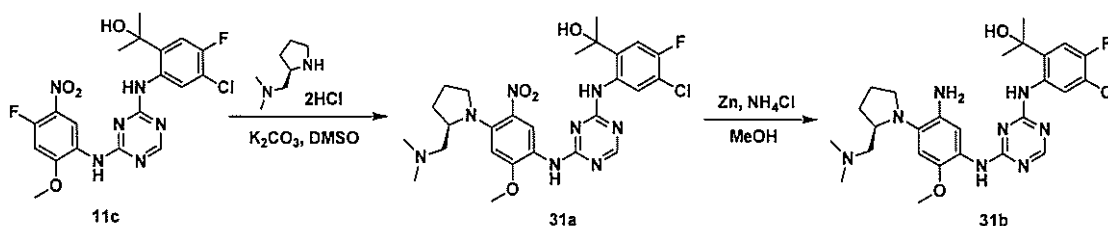
10

実施例 31

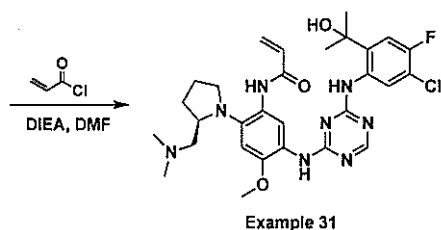
(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0356】

【化41】



20



30

【0357】

化合物 31a の製造手順：

化合物 11c (180 mg, 0.38 mmol)、(R)-N,N-ジメチル-1-(ピロリジン-2-イル)-メタンアミン二塩酸塩 (74 mg, 0.58 mmol)、及び K_2CO_3 (106.6 mg, 0.77 mmol) の DMSO (2 mL) 溶液を 85 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を氷水浴中の H_2O (10 mL) 中へ攪拌しながら加え、沈殿した固形物を濾過によって回収してから DCM (30 mL) で溶かし、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して、生成物 31a (310 mg, 収率 88%) を橙色のオイルとして得た。

40

【0358】

LCMS: $R_t = 0.758$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 575.4$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.34 (br s, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.05 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.13-3.98 (m, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.58 (dt, $J=6.0, 10.4$ Hz, 2H), 2.46-2.31 (m, 2H),

50

2.05-1.93 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 9H), 1.73-1.62 (m, 6H).

化合物 31b の製造手順：

化合物 31a (300mg, 0.52ミリモル) の MeOH/H₂O=5/1 (9mL) 溶液へ Zn (170.55mg, 2.61ミリモル) と NH₄Cl (139.5mg, 2.61ミリモル) を加えた。生じる混合物 90℃ で 1 時間加熱した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して粗製の残渣を得て、これを CH₂Cl₂ (30mL) で溶かし、水 (30mL x 2) と塩水 (30mL) で洗浄してから Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して、生成物 31b (160mg, 収率 56%) を褐色の固形物として得た。

【0359】

LCMS: R_t = 0.693 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCM S-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z=545.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.58 (br s, 1H), 8.35 (br d, J=7.2Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.71-7.48 (m, 1H), 7.07 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.05-3.85 (m, 2H), 3.81 (br s, 3H), 3.52-3.33 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.29-2.15 (m, 8H), 1.68 (br d, J=4.4 Hz, 6H).

実施例 31 の製造手順：

化合物 31b (90mg, 0.165ミリモル) 及び DIEA (31.9mg, 0.53ミリモル) の DMF (2mL) 溶液へ塩化アクリロイル (14.9mg, 0.165ミリモル) を 0℃ で滴下した。生じる混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。この反応物を H₂O (0.1mL) によってクエンチしてから濾過し、濾液を合わせて、分取用 HPLC (カラム: Gemini 150*255 μm; 移動相 A: 水 (0.05 (v/v) % 水酸化アンモニウム、移動相 B: DMF、流速: 25mL/分、グラジエント時間: 10 分、プロファイル記述: 35%~65%) によってさらに精製して、実施例 31 (20.1mg, 収率 11.4%) を黄色の固形物として得た。

【0360】

LCMS: R_t = 1.826 分/ 10-80AB_4 min_220&254 クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AS A: Xtimate C18, 2.1*30mm, 3um; B: XBridge Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z=599.3 [M+H]⁺.

HPLC: R_t = 3.98 10-80_CD_1.2ml.met XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5um. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.59 (br s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 8.56-8.32 (m, 2H), 7.67 (br s, 1H), 7.09 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.37 (br s, 2H), 6.08 (br s, 1H), 5.86-5.72 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.31 (br s, 2H), 3.08-2.86 (m, 1H), 2.39 (br s, 1H), 2.29-2.13 (m, 6H), 2.09-1.91 (m, 3H), 1.76 (s, 8H).

実施例 32

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-インドール-5-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0361】

10

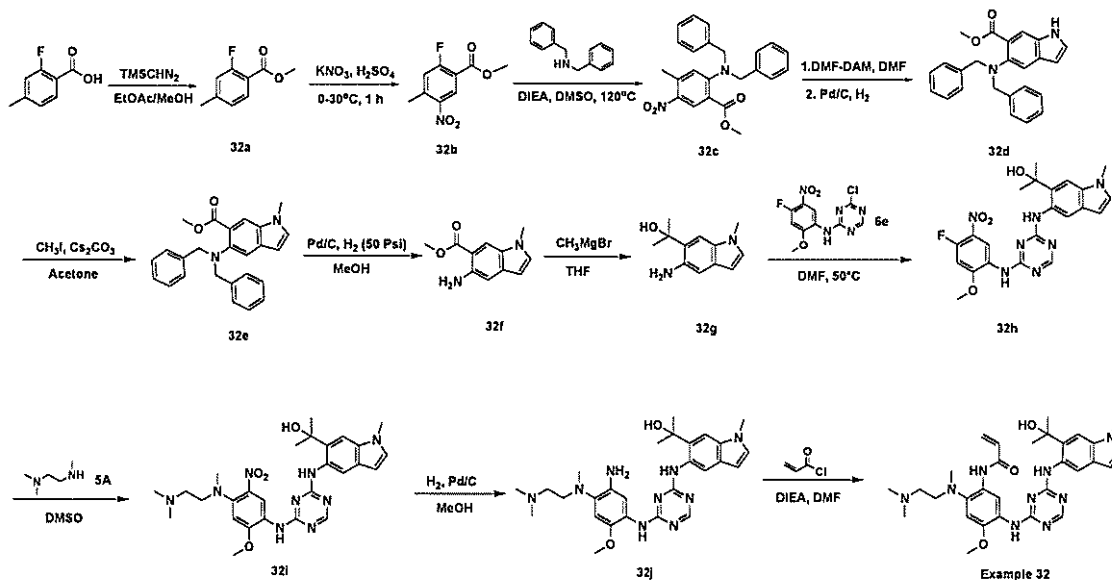
20

30

40

50

【化 4 2】



10

【0362】

化合物 32a の製造手順：

EtOAc (100 mL) 及び MeOH (100 mL) 中の 2-フルオロ-4-メチル安息香酸 (10.0 g, 64.87 ミリモル) の溶液へ TMSCHN₂ (64.87 mL, 129.75 ミリモル、ヘキサン中 2 M) を加えた。この混合物を 28~36 °C (室温) で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1 (v/v)) によって精製して、化合物 32a (9 g, 収率 82.5%) を白色の固形物として得た。

【0363】

LCMS: R_t = 0.780 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 169.0 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

化合物 32b の製造手順：

化合物 32a (9.0 g, 53.52 ミリモル) の H₂SO₄ (100 mL) 溶液へ KNO₃ (10.8 g, 107.04 ミリモル) を 0~5 °C で、数分量で加えた。生じる混合物を 28~36 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1) によって精製して、化合物 32b (10 g, 収率 87%) を褐色の固形物として得た。

【0364】

LCMS: R_t = 0.781 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z NA.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

化合物 32c の製造手順：

化合物 32b (6.0 g, 28.15 ミリモル) の DMSO (100 mL) 溶液へ化合物：ジベンジルアミン (8.3 g, 42.22 ミリモル) と DIEA (7.3 g, 56.29 ミリモル) を加えた。この混合物を 120 °C で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー

20

30

40

50

(石油エーテル／E t O A c = 1 0 / 1 (v / v)) によって精製して、化合物 3 2 c (4.8 g, 収率 44%) を褐色の固形物として得た。

【0365】

LCMS: R_t = 0.947 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 391.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.46 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 10H), 6.96 (s, 1H), 4.44 (s, 4H), 3.91 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

化合物 3 2 d の製造手順：

化合物 3 2 c (4.8 g, 12.30ミリモル) の DMF (20 mL) 溶液へ DMF-DMA (4.4 g, 36.88ミリモル) を加え、この混合物を 150℃で2時間撹拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮してから CH_2Cl_2 (20 mL) と Pd/C (480 mg) を加えて、この混合物を水素雰囲気 (15 Psi) 下に2時間撹拌した。この反応物を濾過して、 CH_2Cl_2 (100 mL) と H_2O (300 mL) をこの濾液へ加えた。有機層を分離させて塩水 (3 x 100 mL) で洗浄し、乾燥させて真空中で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／E t O A c = 5 / 1 (v / v)) によって精製して、化合物 3 2 d (3.0 g, 収率 66.7%) を褐色の固形物として得た。

【0366】

LCMS: R_t = 1.395 分 / 10-80AB_3MIN_220&254 クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z = 371.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (br s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (t, J =2.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.31 (br s, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.86 (s, 3H).

化合物 3 2 e の製造手順：

化合物 3 2 d (2.7 g, 7.29ミリモル) 及び Cs_2CO_3 (7.1 g, 21.87ミリモル) のアセトン (50 mL) 溶液へ CH_3I (1.6 g, 10.93ミリモル) を加えた。生じる懸濁液を 18~25℃で18時間撹拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を NH_4Cl 水溶液 (20 mL) で処理してから CH_2Cl_2 (25 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 3 2 e (2.6 g, 収率 92.9%) を褐色の固形物として得た。

【0367】

LCMS: R_t = 0.849 分 / 5-95AB_1.5MIN_220&254.lcm; クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 385.2 $[M+H]^+$.

化合物 3 2 f の製造手順：

化合物 3 2 e (3.5 g, 9.10ミリモル) の MeOH (50 mL) 溶液へ Pd/C (10%, 300 mg) を加えた。生じる混合物を H_2 で3回パージして脱気してから、 H_2 バルーン (15 Psi) 下に 29~40℃で18時間撹拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を減圧下に濃縮して、化合物 3 2 f (1.6 g, 収率 86.5%) を褐色の固形物として得た。

【0368】

LCMS: R_t = 0.536 分 / 5-95AB_1.5MIN_220&254.lcm クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 205.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.11 (d, J =3.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.24 (d, J =2.4 Hz, 1H), 5.31 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

化合物 3 2 g の製造手順：

化合物 3 2 f (1.0 g, 4.90ミリモル) の THF (50 mL) 溶液へ CH_3MgBr (8.2 mL, エーテル中 3 M) を 0~5℃で滴下した。この混合物を 17~21℃で1.5時間撹拌した。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (100 mL) の添加によってクエンチしてから、E t O A c (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水

(3 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させて減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 20 / 1 (v / v)) によって精製して、化合物 32 g (700 mg, 収率 70%) を褐色の固形物として得た。

【0369】

LCMS: R_t = 0.865 分 / 10-80AB_7min_220&254.lcm クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 186.9 [M-17]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.14 (s, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.11-3.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.77 (s, 6H).

化合物 32 h の製造手順：

化合物 32 g (200 mg, 0.98 ミリモル) の DMF (3 mL) 溶液へ化合物 6 e (323 mg, 1.08 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。この反応物を氷水 (50 mL) 中へ攪拌しながら注ぐと、黄色の固形物が析出した。この固形物を濾過によって回収して、CH₂Cl₂ (20 mL) で溶かしてから無水 Na₂SO₄ で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 32 h (380 mg, 収率 83.1%) を黄色の固形物として得た。

【0370】

LCMS: R_t = 0.796 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 490.1 [M+Na]⁺.

化合物 32 i の製造手順：

化合物 32 h (300 mg, 0.64 ミリモル) の DMSO (4 mL) 溶液に N¹, N¹, N²-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (131 mg, 1.28 ミリモル) を加えてから、14 ~ 19 °C で 2 時間攪拌した。この反応物を氷水 (50 mL) 中へ攪拌しながら注ぐと、黄色の固形物が析出した。この固形物を濾過によって回収して、CH₂Cl₂ (60 mL) で溶かしてから無水 Na₂SO₄ で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 32 i (280 mg, 収率 80%) を黄色の固形物として得た。

【0371】

LCMS: R_t = 0.703 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 550.2 [M+H]⁺.

化合物 32 j の製造手順：

化合物 32 i (250 mg, 0.45 ミリモル) の MeOH (5 mL) 溶液へ Pd/C (25 mg, 10%) を N₂ 下に加えた。生じる黒色の混合物を H₂ バルーン (15 Psi) 下に 15 ~ 21 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 32 j (200 mg, 収率 84.7%) を褐色のオイルとして得た。

【0372】

LCMS: R_t = 0.653 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 520.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.47 (br s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.96 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.07 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.67-6.64 (m, 1H), 6.50 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.81-3.79 (m, 6H), 3.49 (s, 3H), 2.91 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 2.62 (s, 4H), 2.37 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 2.26-2.22 (m, 6H), 1.77 (s, 6H).

実施例 32 の製造手順：

化合物 32 j (200 mg, 0.38 ミリモル) 及び DIEA (75 mg, 0.58 ミリモル) の DMF (1 mL) 溶液へ DMF (1 mL) 中の塩化アクリロイル (35 mg, 0.38 ミリモル) を 0 °C で滴下した。生じる褐色の混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。この反応物を分取用 HPLC [カラム: Waters Xbridge 150 * 255 μm; 条件: 30 ~ 50% B (A: 0.05% アンモニア; B: CH₃CN); 流速: 25 mL / 分] によって精製してから凍結乾燥させて、実施例 32 (57.8 mg, 収率 26.2%) を白色の固形物として得た。LCMS: R_t = 4.478 分 / 10-80CD_7MIN_220&254 クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z = 574.3 [M+H]⁺.

10

20

30

40

50

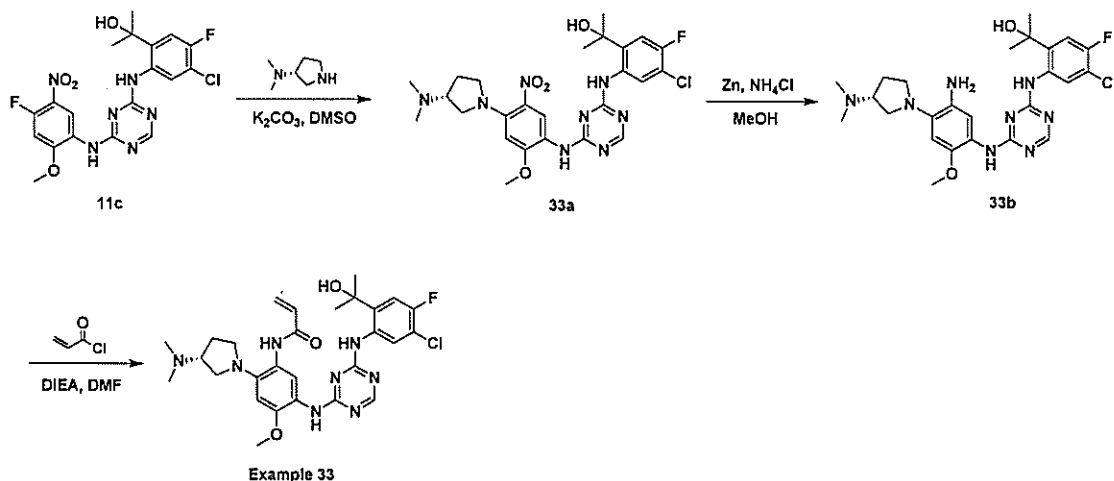
HPLC: $R_t = 3.90$ 分/ 10-80_CD_1.2mL.MET (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μ m).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.61 (br s, 1H), 10.42 (br s, 1H), 10.03 (br s, 1H), 8.41-8.39 (m, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.02 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.48-6.44 (m, 2H), 6.37-6.30 (m, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.78 (br d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.88 (br t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.27 (s, 8H), 1.90 (s, 6H).

実施例 3 3

(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【化 4 3】



【0374】

化合物 33a の製造手順：

化合物 11c (200mg, 0.43ミリモル) 及び K_2CO_3 (119mg, 0.86ミリモル) の DMSO (4mL) 溶液へ化合物：(R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン (59mg, 0.51ミリモル) を加えた。生じる混合物を 24~27℃で 1 時間攪拌した。この反応混合物を水 (50mL) 中へ注ぐと、黄色の固形物が沈殿した。この黄色の固形物を濾過によって回収して CH_2Cl_2 (20mL) で溶かし、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、表題生成物 33a (220mg, 収率 91%) を黄色の固形物として得た。

【0375】

LCMS: $R_t = 0.789$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 583.1[\text{M}+\text{Na}]^+$.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.69 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.38 (br s, 2H), 7.35 (br s, 1H), 7.08 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.69 (s, 6H).

化合物 33b の製造手順：

化合物 33a (220mg, 0.39ミリモル) 及び Zn (224mg, 4.19ミリモル) の MeOH/ H_2O (6mL, 5/1) 溶液へ NH_4Cl (236mg, 3.6ミリモル) を加えた。生じる混合物 90℃で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して真空下に濃縮して残渣を得て、これを CH_2Cl_2 (20mL) で溶かし、水 (15mL x 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、表題生成物 33b (180mg, 収率 87%) を褐色の固形物として得た。

【0376】

LCMS: $R_t = 0.732$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 531.2[M+H]^+$.

実施例33の製造手順:

化合物33b (180mg, 0.34ミリモル) 及びDIEA (66mg, 0.51ミリモル) のDMF (2mL) 溶液へ塩化アクリロイル (31mg, 0.34ミリモル) のDMF (0.5mL) 溶液を滴下した。生じる混合物を氷水浴下に0℃で20分間撹拌した。この反応混合物を3滴の水によってクエンチして、分取用HPLC (カラム: Waters Xbridge 150*255 μm : 30~60% B (A: 水 (0.05 (v/v)) % 水酸化アンモニウム、B: CH_3CN)、流速: 2.5mL/分) によって精製して、表題生成物: 実施例33 (53.6mg, 収率27%) を白色の固形物として得た。

【0377】

LCMS: $R_t = 1.726$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 584.9[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 2.85$ 分/ 10-80_CD_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3 μm).

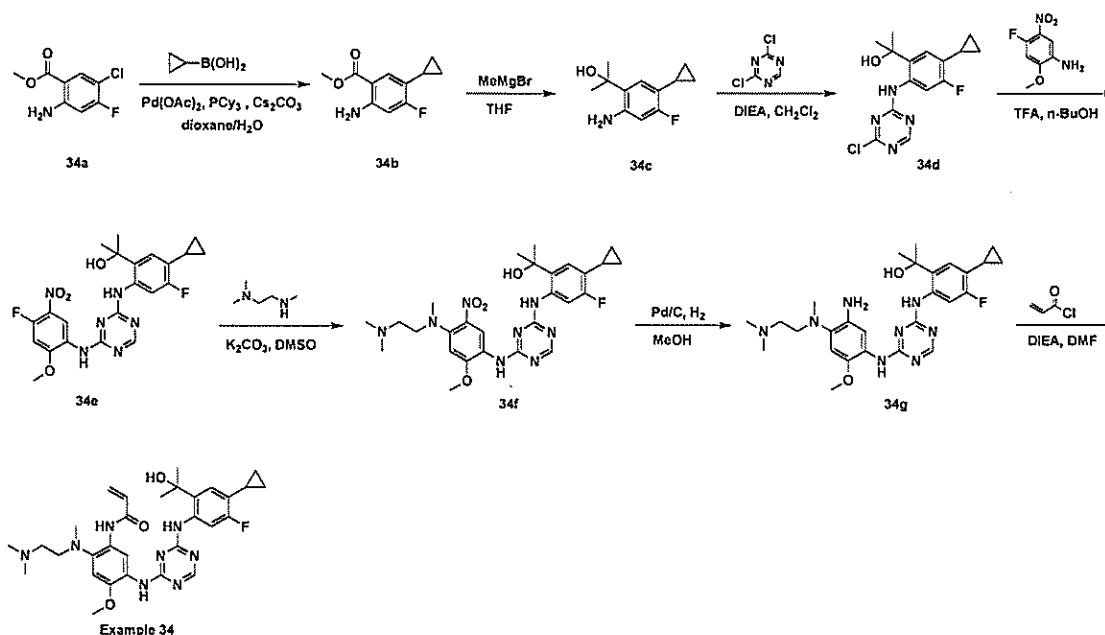
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.53 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 8.54-8.45 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.09 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.40-6.35 (m, 2H), 5.84-5.79 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 4H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.76 (s, 6H).

実施例34

N-(5-(4-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0378】

【化44】



【0379】

化合物34bの製造手順:

ジオキサン (20mL) 及び H_2O (4mL) 中の化合物34a (1.0g, 4.91ミリモル) の溶液へシクロプロピル硼酸 (1.1g, 12.28ミリモル) を加えて、 N_2 雰囲気下に $Pd(OAc)_2$ (772mg, 3.44ミリモル)、 PCy_3 (1.9

g, 6.87ミリモル)、及びCs₂CO₃ (4.8g, 3.0当量、14.73ミリモル)を続けた。生じる混合物をN₂で1分間脱気して、マイクロ波下に100℃で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過してEtOAc (50mL)で希釈し、塩水 (50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下に濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=100/1 (v/v))によって精製して、化合物34b (700mg, 収率68%)を褐色の固形物として得た。

【0380】

LCMS: R_t = 0.797 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 209.9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H), 0.89-0.81 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 2H).

化合物34cの製造手順:

化合物34b (700mg, 3.35ミリモル)のTHF (10mL)溶液へCH₃MgBr (5.58mL, 16.75ミリモル)を0℃で加えた。生じる混合物を24~26℃で2時間攪拌した。この反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (10mL)で希釈してEtOAc (2x20mL)で抽出し、合わせた有機層を減圧下に濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=10/1)によって精製して、化合物34c (450mg, 収率64%)を無色のオイルとして得た。

【0381】

LCMS: R_t = 0.672 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 191.9 [M+H-18]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.65-6.56 (m, 1H), 6.34 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.44 (s, 6H), 0.82-0.75 (m, 2H), 0.55-0.48 (m, 2H).

化合物34dの製造手順:

化合物34c (400mg, 1.91ミリモル)のCH₂Cl₂ (10mL)溶液へDIEA (494mg, 3.82ミリモル)と2,4-ジクロロ-1,3,5-トリアジン (315mg, 2.10ミリモル)を加えた。生じる混合物を24~27℃で2時間攪拌した。この反応物を減圧下に濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=10/1 (v/v))によって精製して、化合物34d (450mg, 収率73%)を無色のオイルとして得た。

【0382】

LCMS: R_t = 0.999 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 323.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.69-8.44 (m, 1H), 7.99 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.02-0.93 (m, 2H), 0.77-0.68 (m, 2H).

化合物34eの製造手順:

化合物34d (450mg, 1.39ミリモル)及びB (259g, 1.39ミリモル)のn-BuOH (5mL)溶液へTFA (0.05mL)を加えた。生じる混合物を25~30℃で3時間攪拌すると、その間に灰色の固形物が析出した。この反応混合物を濾過して、濾過ケーキを30mLの石油エーテルで洗浄し、減圧下に乾燥させて、化合物34e (450mg, 収率68%)を灰色の固形物として得た。

【0383】

LCMS: R_t = 0.890 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 473.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.80 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.16-7.58 (m, 1H), 7.15 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.99 (br s, 1H), 1.59 (s, 6H), 0.95 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 0.74-0.67 (m, 2H).

化合物34fの製造手順:

化合物 34 e (150 mg, 0.32 ミリモル) 及び K_2CO_3 (88 mg, 0.64 ミリモル) の DMSO (5 mL) 溶液へ N^1 , N^1 , N^2 -トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (49 mg, 0.48 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 22~32℃で 12 時間攪拌すると、その間にその色は、薄褐色から深黄色へ変化した。この反応混合物を氷水 (50 mL) 中へ注ぐと、黄色の固形物が析出した。沈殿した固形物を濾過して CH_2Cl_2 (30 mL) で溶かし、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 34 f (150 mg, 収率 84%) を黄色の固形物として得た。

【0384】

LCMS: R_t = 0.831 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 555.2 [$M + H$]⁺.

10

化合物 34 g の製造手順：

化合物 34 f (150 mg, 0.27 ミリモル) の MeOH (10 mL) 溶液へ Pd/C (15 mg) を加えた。生じる混合物を H_2 で 3 回パージして脱気してから、 H_2 バルーン (15 Psi) 下に 23~29℃で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 34 g (130 mg, 収率 92%) を褐色のオイルとして得た。

【0385】

LCMS: R_t = 0.765 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 525.1 [$M + H$]⁺.

実施例 34 の製造手順：

化合物 34 g (130 mg, 0.25 ミリモル) 及び DIEA (85 mg, 0.66 ミリモル) の DMF (2.5 mL) 溶液へ DMF (0.5 mL) 中の塩化アクリロイル (30 mg, 0.33 ミリモル) を加えた。生じる混合物を氷水浴下に 0℃で 30 分間攪拌した。この反応混合物を RP-HPLC (逆相 HPLC) [カラム：逆相カラム；条件：0~30% B (A: 0.25% NH_3HCO_3 ；B: MeOH)；流速：40 mL/分] によって精製してから凍結乾燥させて、実施例 34 (24.4 mg, 収率 17%) を白色の固形物として得た。

20

【0386】

LCMS: R_t = 1.994 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 601.3 [$M + Na$]⁺.

HPLC: R_t = 3.41 分/ 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50 mm 3um).

30

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.72 (br s, 1H), 10.39 (br s, 1H), 9.97 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (d, J =12.4 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 6.86 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.45-6.30 (m, 2H), 5.93 (br s, 1H), 5.79-5.72 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 8H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.73-0.65 (m, 2H).

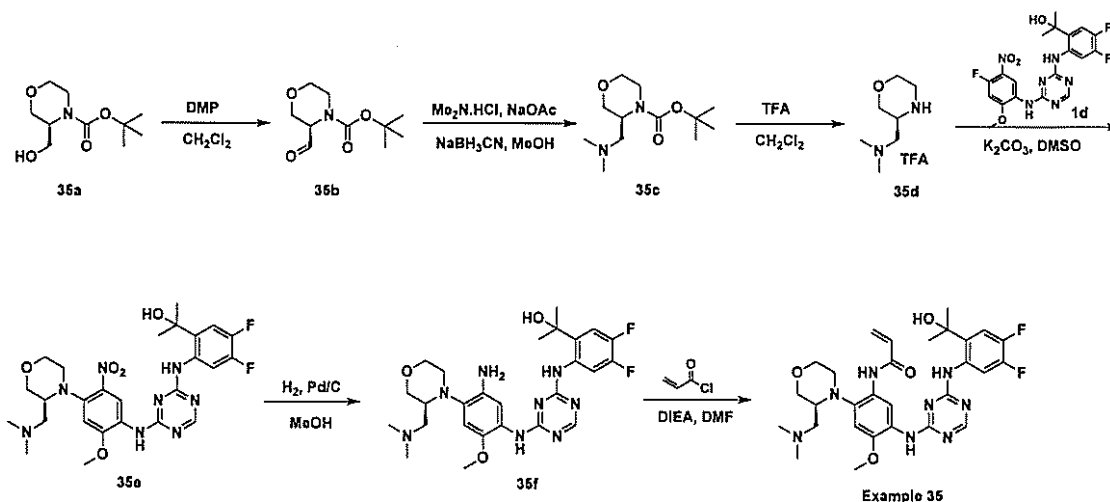
実施例 35

(S)-N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

40

【0387】

【化 4 5】



【0388】

化合物 35b の製造手順：

化合物 35a (1.4 g, 6.44 ミリモル) の CH_2Cl_2 (40 mL) 溶液へ DMP (4.1 g, 9.67 ミリモル) を 0~5℃ で少量ずつ加えた。生じる白色の混合物を 0~5℃ で 1 時間攪拌した。この反応物を NaHCO_3 水溶液 (30 mL) で処理し、 EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (3 x 20 mL) で洗浄し、乾燥させて減圧下に濃縮して粗製物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ EtOAc = 5/1 (v/v)) によって精製して、化合物 35b (1.1 g, 収率 79.7%) を淡黄色のオイルとして得た。

【0389】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (br d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.52-4.36 (m, 2H), 3.94-3.67 (m, 2H), 3.60 (dd, $J=4.4, 12.2$ Hz, 2H), 3.05-2.79 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 9H).

化合物 35c の製造手順：

化合物 35b (1.0 g, 4.65 ミリモル) の MeOH (10 mL) 溶液へ $\text{Me}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (1.1 g, 13.94 ミリモル)、 NaOAc (572 mg, 6.97 ミリモル) を加え、この白色の混合物を 24~26℃ で 2 時間攪拌してから、 NaBH_3CN (584 mg, 9.29 ミリモル) を加え、生じる混合物を 22~27℃ で 18 時間攪拌した。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (20 mL) の添加によってクエンチし、 EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (3 x 10 mL) で洗浄し、乾燥させて真空で濃縮して、化合物 35c (800 mg, 収率 70.5%) を無色のオイルとして得た。

【0390】

LCMS: R_t = 2.519 分/ 10-80CD_4MIN_E.M, XBrige Shield RP18 2.1*50mm, MS (ESI) m/z = 245.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.99-3.63 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.71 (br t, $J=10.8$ Hz, 1H), 2.31-2.18 (m, 6H), 1.41 (s, 9H).

化合物 35d の製造手順：

化合物 35c (500 mg, 2.30 ミリモル) の CH_2Cl_2 (6 mL) 溶液へ TFA (2 mL) を加えた。生じる無色の溶液を 22~32℃ で 3 時間攪拌した。この反応溶液を真空で直接濃縮して、化合物 35d の TFA 塩 (300 mg, 収率 61.1%) を無色のオイルとして得た。

【0391】

LCMS: $R_t = 0.306$ 分/ 10-80CD_4MIN_E.M; XBrige Shield RP18 2.1*50mm, MS (ESI) $m/z = 145.2$ [M-OH]⁺.

化合物 35 e の製造手順：

化合物 35 d (187 mg, 0.42 ミリモル) 及び K_2CO_3 (116 mg, 0.84 ミリモル) の DMSO (2 mL) 溶液に化合物 1 d (60 mg, 0.42 ミリモル) を加えた。この混合物を 28~33℃で2時間攪拌した。これを MeOH/H₂O (水中56%~60% MeOH) で溶出させる Biotage フラッシュ逆相 C-18 カラムクロマトグラフィーによって直接精製して、所望の生成物 35 e (50 mg, 収率 20.9%) を赤色の固形物として得て、これを次の工程に直接使用した。

【0392】

化合物 35 f の製造手順：

化合物 35 e (90 mg, 0.16 ミリモル) の MeOH (3 mL) 溶液へ N₂ 保護下に Pd/C (10 mg) を加えた。この黒色の混合物を水素バルーン (15 Psi) 下に 26~33℃で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 35 f (70 mg, 収率 82.1%) を褐色のオイルとして得た。

【0393】

LCMS: $R_t = 1.791$ 分/ 10-80CD_3MIN_220&254; XBrige Shield RP18 2.1*50 mm MS (ESI) $m/z = 545.3$ [M+H]⁺.

実施例 35 の製造手順：

化合物 35 f (70 mg, 0.13 ミリモル) 及び DIEA (25 mg, 0.19 ミリモル) の DMF (1 mL) 溶液へ塩化アクリロイル (12 mg, 0.13 ミリモル) の DMF (1 mL) 溶液を滴下した。生じる褐色の混合物を 0℃で30分間攪拌した。この反応物を分取用 HPLC [カラム: Waters Xbridge 150*255 μm; 条件: 35~65% B (A: 0.05% アンモニア; B: CH₃CN); 流速: 2.5 mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 35 (11.9 mg, 収率 16.8%) を白色の固形物として得た。

【0394】

LCMS: $R_t = 1.816$ 分/ 10-80CD_3MIN_220&254; XBrige Shield RP18 2.1*50 mm, MS (ESI) $m/z = 599.3$ [M+H]⁺.

HPLC, $R_t = 3.45$ 分、純度 92.56% (220nm), 10-80_CD_1.2mL.MET (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5um).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (br s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.64 (br dd, J=10.4, 17.1 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.18 (br d, J=16.8 Hz, 1H), 5.73 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 4.02 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 5H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 2.85 (br s, 2H), 2.68 (br s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.25 (br t, J=11.2 Hz, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.92 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 1.52 (br s, 6H).

実施例 36

(N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド)

【0395】

10

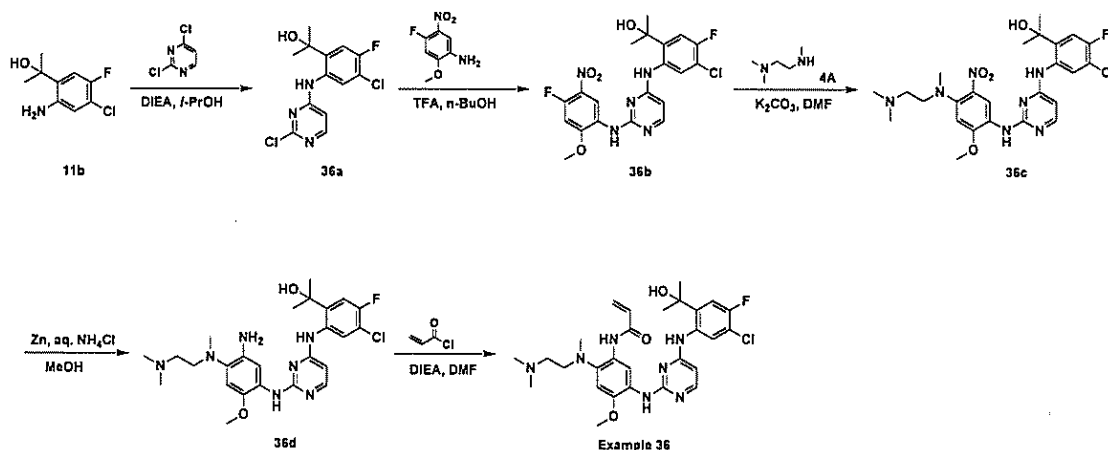
20

30

40

50

【化 4 6】



10

【0396】

化合物 36a の製造手順：

化合物 11b (500mg, 2.46ミリモル) 及び DIEA (634mg, 4.92ミリモル) のイソプロパノール (10mL) 溶液へ 2, 4-ジクロロピリミジン (442mg, 2.95ミリモル) を加えた。生じる混合物を 90℃で 27時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 25~40% EtOAc) によって精製して、化合物 36a (390mg, 収率 50.14%) を灰白色の固形物として得た。

20

【0397】

LCMS: $R_t = 0.796$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 315.9$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.12 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.08 (br d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 1.57 (s, 6H).

化合物 36b の製造手順：

化合物 36a (760mg, 2.4ミリモル) 及び 4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリン (448mg, 2.4ミリモル) の TFA / n-BuOH = 1 / 10 (11mL) 溶液を 50℃で 4時間加熱し、追加の 30mg の化合物：4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリンを加えて、この反応時間を 50℃でさらに 22時間延長した。この反応混合物を濾過して、この固体ケーキを石油エーテル (20mL x 3) で洗浄してから高真空中で乾燥させて、化合物 36b (960mg, 収率 86%) を灰白色の固形物として得た。

30

【0398】

LCMS: $R_t = 0.753$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 466.1$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).

40

化合物 36c の製造手順：

化合物 36b (200mg, 0.43ミリモル) 及び K_2CO_3 (119mg, 0.86ミリモル) の DMF (3mL) 溶液へ N^1, N^1, N^2 -トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (66mg, 0.644ミリモル) を加えた。この反応混合物を 22~32℃で 15時間攪拌した (褐色から深橙色へ変化した)。この反応混合物を氷水浴下の H_2O (40mL) 中へ攪拌しながら滴下すると、固形物が析出した。この固形物を濾過によって回収して、 H_2O (15mL x 3) で洗浄してから高真空中で乾燥させて、化合物 36c (210mg, 収率 89%) を橙色の固形物として得た。

50

【0399】

LCMS: $R_t = 0.669$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z=548.1$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.60 (s, 1H), 7.99 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.20 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.24 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.59 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.59 (s, 6H).

化合物36dの製造手順:

化合物36c (200mg, 0.365ミリモル) の MeOH/H₂O = 5/1 (5mL) 溶液へ Zn (143mg, 2.190ミリモル) と NH₄Cl (117mg, 2.190ミリモル) を加えた。生じる混合物を 90℃ で 2 時間加熱した (橙色から褐色へ変化した)。この反応混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮して粗製の残渣を得て、これを CH₂Cl₂ (20mL) で溶かして水 (15mL x 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて真空中で濃縮して、化合物36d (170mg, 収率 89.9%) を褐色の固形物として得た。

10

【0400】

LCMS: $R_t = 0.646$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z=518.2$ $[M+H]^+$.

実施例36の製造手順:

化合物36d (170mg, 0.329ミリモル) 及び DIEA (64mg, 0.494ミリモル) の DMF (2mL) 溶液へ塩化アクリロイル (30mg, 1.0当量、0.329ミリモル) を氷水浴中で加えた。生じる混合物を 5~10℃ で 10 分間撹拌した。この反応物を H₂O (0.1mL) によってクエンチしてから濾過し、濾液を分取用 HPLC (カラム: Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; 条件: 53~83% B (A: 0.04% NH₃·H₂O + 10mM NH₄HCO₃, B: CH₃CN); 流速: 25mL/分) によって精製してから凍結乾燥させて、実施例36 (17.0mg, 収率 8.1%) を灰白色の固形物として得た。

20

【0401】

LCMS: $R_t = 2.356$ 分/ 10-80CD_3 min_220&254 クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AS A:Xtimate C18,2.1*30mm,3um; B:XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) $m/z=572.2$ $[M+H]^+$.

30

^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.34 (br s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.02 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.36-6.21 (m, 3H), 6.02 (br s, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (s, 8H), 1.66 (s, 6H).

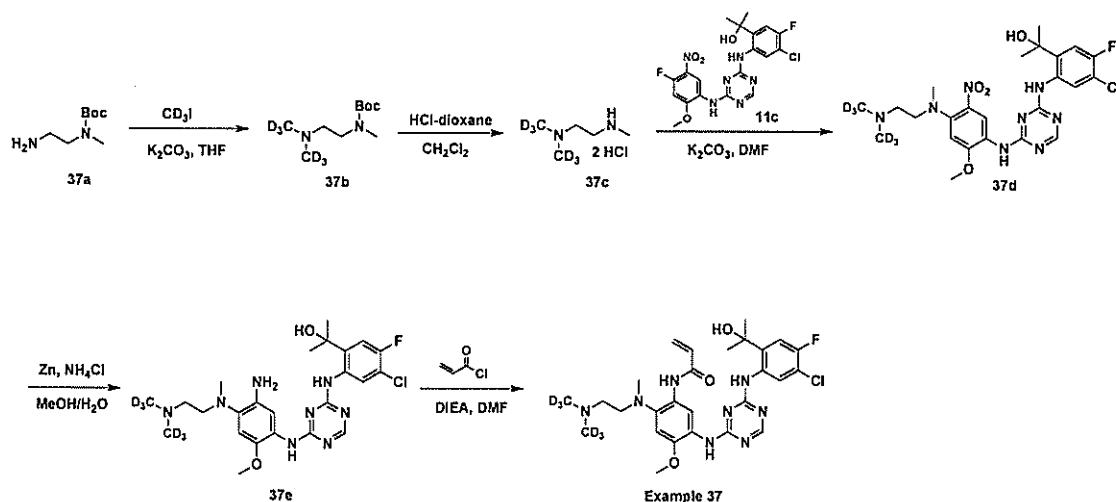
実施例37

N-((2-((2-(ビス(メチル- d_3)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-((4-((4-クロロ-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

40

【0402】

【化 4 7】



10

【 0 4 0 3 】

化合物 3 7 b の製造手順：

化合物 3 7 a (5 0 0 m g , 2 . 8 7 ミリモル) 及び K_2CO_3 (7 9 3 m g , 5 . 7 4 ミリモル) の 3 分割した THF (1 0 m L) 溶液へ CD_3I (6 2 4 m g , 4 . 3 0 ミリモル) を加えた。この混合物を 2 4 ~ 2 6 °C で 1 時間攪拌すると、その間に白色の固形物が析出した。この 3 つの反応混合物を濾過して、この有機層を減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これを EtOAc (2 0 m L) で希釈して H_2O (2 0 m L) で洗浄してから、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 3 7 b (3 5 0 m g , 収率 1 9 %) を無色のオイルとして得た。

20

【 0 4 0 4 】

LCMS: $R_t = 0.744$ 分 / 0-60AB_2MIN_E.M クロマトグラフィー(Xtimate C18, 2.1 * 30mm, 3um), MS (ESI) $m/z = 209.2 [M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.19-3.13 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.68 (br d, $J=6.4$ Hz, 3H), 2.56 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 9H).

30

化合物 3 7 c の製造手順：

化合物 3 7 b (3 0 0 m g , 1 . 4 4 ミリモル) の CH_2Cl_2 (5 m L) 溶液へ HCl / ジオキサン (5 m L , 4 M) を 0 °C で加えた。生じる混合物を 2 2 ~ 3 2 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して、化合物 3 7 c (2 6 0 m g , 粗製) を白色の固形物として得た。

【 0 4 0 5 】

LCMS: $R_t = 0.097$ 分 / 0-60AB_2MIN_E.M クロマトグラフィー(Xtimate C18, 2.1 * 30mm, 3um), MS (ESI) $m/z = 109.1 [M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.38 (s, 1H), 3.35 (br d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.27-3.11 (m, 2H), 2.58 (br d, $J=4.4$ Hz, 3H).

40

化合物 3 7 d の製造手順：

化合物 3 7 c (2 5 0 m g , 0 . 5 4 ミリモル) 及び K_2CO_3 (1 4 9 m g , 1 . 0 8 ミリモル) の DMSO (5 m L) 溶液へ化合物 1 1 d (2 3 0 m g , 1 . 2 7 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 2 2 ~ 2 9 °C で 1 2 時間攪拌すると、その間にその色は、薄褐色から深黄色へ変化した。この反応混合物を EtOAc (2 0 m L) で希釈して塩水 (2 x 3 0 m L) で洗浄した。この有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH = 1 0 / 1) によって精製して、化合物 3 7 d (9 0 m g , 収率 3 0 %) を黄色の固形物として得た。

50

【0406】

LCMS: $R_t = 0.820$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 555.2$ $[M+H]^+$.

化合物 37e の製造手順:

MeOH (4 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の化合物 37d (90 mg, 0.16 ミリモル) の溶液へ Zn (52 mg, 0.80 ミリモル) と NH₄Cl (85 mg, 1.60 ミリモル) を加えた。生じる混合物を N₂ で 3 回パージして脱気してから、80 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して残渣を得て、EtOAc (20 mL) で溶かして H₂O (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 37e (80 mg, 収率 95%) を褐色の固形物として得た。

10

【0407】

LCMS: $R_t = 0.709$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 525.0$ $[M+H]^+$.

実施例 37 の製造手順:

化合物 37e (80 mg, 0.15 ミリモル) 及び DIEA (39 mg, 0.30 ミリモル) の DMF (2.5 mL) 溶液へ塩化アクリロイル (14 mg, 0.15 ミリモル) の DMF (0.5 mL) 溶液を滴下した。生じる混合物を氷水浴下に 0 °C で 30 分間攪拌した。この反応混合物を分取用 HPLC [カラム: Waters Xbridge 150 * 255 μ m; 条件: 43 ~ 73% B (A: 0.05% NH₃H₂O; B: CH₃CN); 流速: 25 mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 37 (35.0 mg, 収率 40%) を白色の固形物として得た。

20

【0408】

LCMS: $R_t = 1.882$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 579.3$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 3.23$ 分/ 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3 μ m).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.60 (br s, 1H), 10.46 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.10 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.45-6.30 (m, 2H), 6.18 (br s, 1H), 5.81-5.70 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (br d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (br s, 2H), 1.78 (s, 6H).

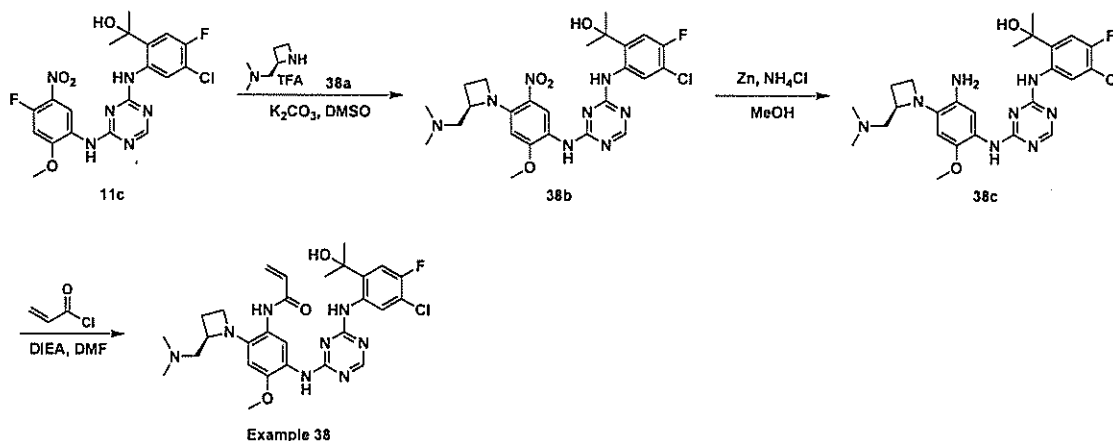
30

実施例 38

(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0409】

【化48】



40

50

【0410】

化合物38bの製造手順：

化合物11c (180mg, 0.385ミリモル)、化合物38a (440.3mg, 3.86ミリモル)、及び K_2CO_3 (532.9mg, 3.86ミリモル)のDMSO (2mL)溶液を85℃で2時間攪拌した。この反応混合物を氷水浴中の H_2O (10mL)へ攪拌しながら加え、固形の沈殿を濾過して、濾過ケーキをDCM (30mL)で溶かしてから乾燥させて真空中で濃縮して、生成物38b (230mg, 収率95.7%)を橙色の固形物として得た。

【0411】

LCMS: R_t = 0.718 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z =560.1, 583.1 $[M+H, M+Na]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.37 (br s, 2H), 7.35 (br s, 1H), 7.06 (d, J =10.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.30 (dt, J =5.1, 9.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.49 (d, J =5.6, 13.2 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.69 (s, 6H).

化合物38cの製造手順：

化合物38b (230mg, 0.410ミリモル)の6mL MeOH/ H_2O =5/1 (v/v)溶液へZn (134.02mg, 2.05ミリモル)と NH_4Cl (109.65mg, 2.05ミリモル)を加えた。生じる混合物を90℃で1時間加熱した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮して粗製物を得て、これを CH_2Cl_2 (30mL)で溶かし、水 (20mL x 2)と塩水 (20mL)で洗浄してから Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して、生成物38c (197mg, 収率90.5%)を褐色の固形物として得た。

【0412】

LCMS: R_t = 0.657 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z =531.3 $[M+H]^+$.

実施例38の製造手順：

化合物38c (197mg, 0.351ミリモル)及びDIEA (67.9mg, 0.527ミリモル)のDMF (3mL)溶液へ塩化アクリロイル (31.7mg, 0.351ミリモル)を0℃で加えた。生じる混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応物を H_2O (0.1mL)によってクエンチして、分取用HPLC (機器：DBカラム：Gemini 150*255 μ m. 移動相A：0.05 (v/v)%水酸化アンモニウム水溶液、移動相B：DMF、流速：25mL/分、グラジエント時間：10分、プロファイル記述：30%~60%)によって精製して、実施例38 (36.6mg, 収率18%)を淡黄色の固形物として得た。

【0413】

LCMS: R_t =1.295分/ 10-80AB_4 min_220&254 クロマトグラフィー (ACSSH-LCMS S-AS A: Xtimate C18, 2.1*30mm, 3 μ m; B: XBridge Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z =585.3 $[M+H]^+$.

HPLC: R_t =3.37 分/ 10-80_CD_1.2ml. met XBridge Shield RP18 2.1*50mm 5 μ m. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.41 (br s, 1H), 9.38 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.82-6.21 (m, 2H), 5.80 (br s, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.89 (m, 5H), 3.56 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.25 (m, 7H), 1.90-1.73 (s, 6H).

実施例39

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

10

20

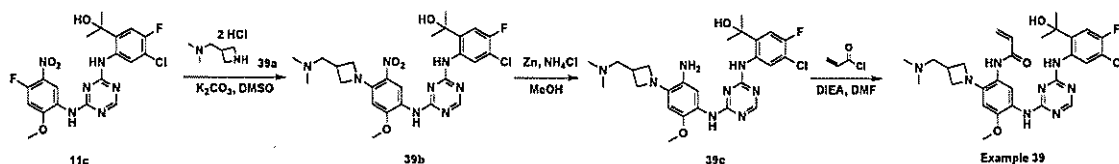
30

40

50

【0414】

【化49】



【0415】

化合物39bの製造手順：

化合物11c（100mg，0.22ミリモル）、化合物39a（40mg，0.22ミリモル）、及びK₂CO₃（110mg，0.85ミリモル）のDMSO（2mL）中の混合物を90℃で3時間攪拌した（黄色の懸濁液）。完了後、この混合物へ氷水（10mL）を加えた。固形の沈殿を濾過して、濾過ケーキをH₂O（10mL）で洗浄し、高真空で乾燥させて、化合物39b（150mg，収率83.4%）を黄色の固形物として得た。

【0416】

LCMS: R_t = 0.710 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 583.1 [M+Na]⁺.

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23 (br s, 1H), 9.27-8.91 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.51 (s, 6H).

化合物39cの製造手順：

化合物39b（150mg，0.267ミリモル）のMeOH/H₂O（50/10mL）中の混合物へZn（87mg，1.34ミリモル）とNH₄Cl（71mg，1.34ミリモル）を加えた。生じる懸濁液を85℃で3時間攪拌した。この反応物を濾過して、濾液を真空で濃縮して粗製の残渣を得て、これを水（20mL）で処理してCH₂Cl₂（30mL x 3）で抽出した。合わせた有機層を塩水（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して、生成物39c（120mg，収率85.1%）を黄色の固形物として得た。

【0417】

LCMS: R_t = 0.665 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 529.1 [M+H-2]⁺.

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.53 (br s, 1H), 6.27-6.21 (m, 2H), 4.05-3.91 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.51 (s, 6H).

実施例39の製造手順：

化合物39c（120mg，0.225ミリモル）及びDIEA（87mg，0.675ミリモル）のDMF（3mL）中の混合物へDMF（1mL）中の塩化アクリロイル（26.6mg，0.293ミリモル）を氷水浴中で1時間にわたり滴下した。生じる混合物を0～5℃で30分間攪拌して（褐色の溶液）から、H₂O（0.05mL）でクエンチして分取用HPLC [Waters Xbridge 150*25.5 μm; 条件：28～58% B (A: 0.05% アンモニア; B: CH₃CN); 流速：25mL/分] によって直接精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例39（48.0mg，収率20.9%）を白色の固形物として得た。

【0418】

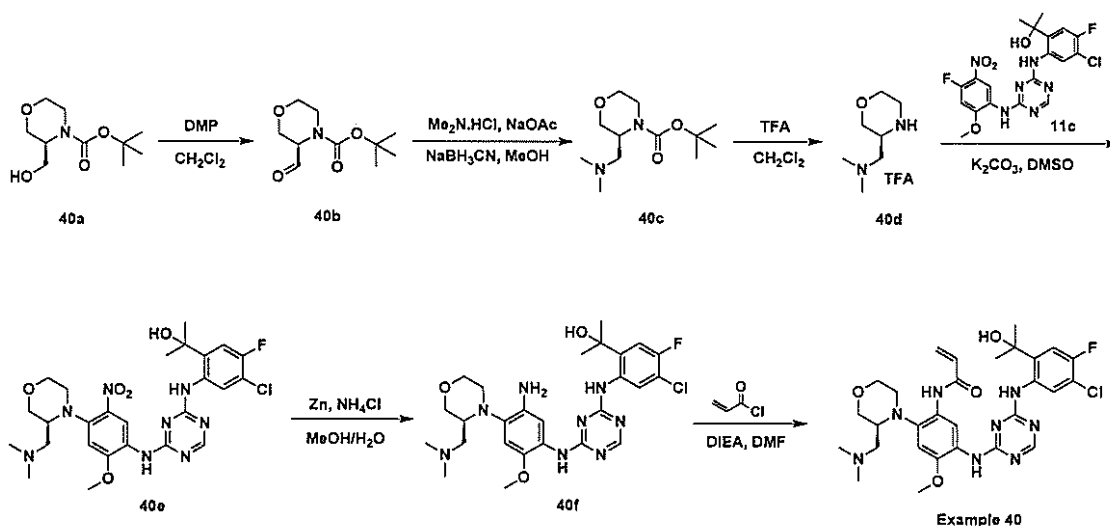
LCMS: R_t = 2.325 分/ 0-60AB_4.0 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 585.1 [M+H]⁺.

HPLC: $R_t = 4.92$ 分/ 0-60_CD_1.2ml クロマトグラフィー(XBridge Shield RP 18 2.1*50 mm 5 μ m).

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 10.23 (br s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 8.36-8.28 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 2H), 6.99 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.34-6.19 (m, 3H), 5.72 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.45 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.64 (s, 6H).

実施例 40

(S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
【0419】
【化50】



【0420】

化合物 40b の製造手順：

化合物 40a (1.4 g, 6.44 ミリモル) の CH_2Cl_2 (40 mL) 溶液へ DMP (4.1 g, 9.67 ミリモル) を 0~5℃ で少量ずつ加えた。生じる白色の混合物を 0~5℃ で 1 時間攪拌した。この反応物を NaHCO_3 水溶液 (30 mL) で処理し、 EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (3 x 20 mL) で洗浄し、乾燥させて減圧下に濃縮して粗製物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ EtOAc = 5/1 (v/v)) によって精製して、化合物 40b (1.1 g, 収率 79.7%) を淡黄色のオイルとして得た。

【0421】

LCMS: $R_t = 1.300$ -1.400 分/ 10-80CD_3MIN_220&254, クロマトグラフィー(XBridge Shield RP18 2.1 x 50 mm).

^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.60 (br d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.52-4.36 (m, 2H), 3.94-3.67 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.08-2.79 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 9H).

化合物 40c の製造手順：

化合物 40b (1.0 g, 4.65 ミリモル) の MeOH (10 mL) 溶液へ $\text{Me}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (1.1 g, 13.94 ミリモル) と NaOAc (572 mg, 6.97 ミリモル) を加え、この白色の混合物を 24~26℃ で 2 時間攪拌してから NaBH_3CN (584 mg, 9.29 ミリモル) を加え、生じる混合物を 22~27℃ で 18 時間攪拌した。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (20 mL) の添加によってクエンチし、 EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (3 x 10 mL) で洗浄し、乾燥させて真空で濃縮して、化合物 40c (800 mg, 収率 70.5%) を無色のオイルと

して得た。

【0422】

LCMS: R_t = 2.475 分/ 10-80CD_7MIN_220&254, クロマトグラフィー(XBrige Shield RP18 2.1 x 50mm), MS (ESI) m/z = 245.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.15-3.40 (m, 5H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.06 (br s, 1H), 2.79 (br t, J =10.8 Hz, 1H), 2.32 (br s, 6H), 1.48 (s, 9H).

化合物40dの製造手順：

化合物40c (500mg, 2.30ミリモル)の CH_2Cl_2 (6mL) 溶液へTFA (2mL)を加えた。生じる無色の溶液を22~32℃で3時間攪拌した。この反応溶液を真空で直接濃縮して、化合物40dのTFA塩 (300mg, 収率61.1%)を無色のオイルとして得た。

【0423】

LCMS: R_t = 0.561 分/ 10-80CD_4MIN_E, クロマトグラフィー(XBrige Shield RP18 2.1 x 50mm), MS (ESI) m/z = 145.2 $[M+H]^+$.

化合物40eの製造手順：

化合物40d (375mg, 0.42ミリモル)及び K_2CO_3 (230mg, 1.67ミリモル)のDMSO (2mL) 溶液に化合物11c (120mg, 0.83ミリモル)を加えた。この混合物を28~33℃で8時間攪拌した。これをMeOH/ H_2O (水中56%~60% MeOH)で溶出させる Biotage フラッシュ逆相C-18カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物40e (120mg, 収率20.9%)を赤色の固形物として得た。

【0424】

LCMS: R_t = 0.809 分/ 5-95AB_1.5MIN_220&254, クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm). MS (ESI) m/z = 591.3 $[M+H]^+$.

化合物40fの製造手順：

MeOH (5mL) 及び H_2O (1mL) 中の化合物40e (120mg, 0.20ミリモル)の溶液へZn (67mg, 1.02ミリモル)と NH_4Cl (109mg, 2.04ミリモル)を加えた。この黒色の懸濁液を N_2 下に70℃で1.5時間攪拌した。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (20mL)の添加によってクエンチし、EtOAc (10mL x 3)で抽出した。この有機層を塩水 (10mL x 3)で洗浄し、乾燥させて真空で直接濃縮して、化合物40f (70mg, 収率82.1%)を褐色のオイルとして得た。

【0425】

LCMS: R_t = 0.760 分/ 5-95AB_1.5MIN_220&254.lcm, クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 561.2 $[M+H]^+$.

実施例40の製造手順：

化合物40f (70mg, 0.12ミリモル)及びDIEA (24mg, 0.19ミリモル)のDMF (1mL) 溶液へ塩化アクリロイル (11mg, 0.12ミリモル)のDMF (1mL) 溶液を滴下した。生じる褐色の混合物を0℃で30分間攪拌した。この反応物を分取用HPLC [カラム: Waters Xbridge 150 x 255 μm ; 条件: 35~65% B (A: 0.05%アンモニア; B: CH_3CN); 流速: 25mL/分]によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例40 (10.2mg, 収率15.5%)を白色の固形物として得た。

【0426】

LCMS: R_t = 4.015 分/ 10-80CD_7MIN_220&254, クロマトグラフィー(XBrige Shield RP18 2.1 x 50 mm), MS (ESI) m/z = 615.3 $[M+H]^+$.

HPLC: R_t = 3.76 分, 10-80_CD_1.2mL.MET (XBridge Shield RP 18 2.1 x 50mm 5 μm). ^1H NMR: (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.20 (br s, 1H), 9.15-9.00 (m, 2H), 8.29 (br d, J =15.6 Hz, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.63 (dd, J =10.0, 16.8 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.17 (br d, J =16.8 Hz, 1H), 5.73 (br d, J =11.0 Hz,

实施例 41

【 0 4 2 7 】

【化 5 1】



【 0 4 2 8 】

化合物 4 1 a の製造手順：

4-クロロ-3-フルオロアニリン (15 g, 103.05ミリモル) のジクロロメタン (150 mL) 溶液へ ICl (25 g, 154.57ミリモル) を滴下した。生じる黒色の混合物を $24 \sim 29^\circ\text{C}$ で2時間攪拌した。この混合物を100 mLのジクロロメタンで希釈して、重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (200 mL) で洗浄した。有機層を濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0~0.5%酢酸エチル) によって精製して、化合物41a (8 gの褐色固形物と12 gの黒色固形物, 合計収率71.5%) を得た。

【 0 4 2 9 】

LCMS: $R_t = 0.974$ 分/ 5-95AB_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 271.8 [M+H]^+$.

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H).

化合物 4 1 b の製造手順：

DMF (60 mL) 及びメタノール (120 mL) 中の化合物 41a (20 g, 73.67 ミリモル) の溶液へ DPPF (4.08 g, 7.37 ミリモル)、Et₃N (31 mL, 221.03 ミリモル)、及び Pd(OAc)₂ (1.65 g, 7.37 ミリモル) を窒素下に加えた。この反応混合物を CO で 3 回パージして脱気して、CO (50 psi) 下に 80 °C で 24 時間攪拌した。この混合物を濾過して、メタノールを真空で除去して残渣を得て、これを塩水 (300 mL) 中へ注ぐと、黒色の固形物が析出した。この固形物を濾過によって回収して、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 1 % 酢酸エチル) によってさらに精製して、化合物 41b (11.8 g,

収率 78.6%) を桃色の固形物として得た。

【0430】

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

化合物 41c の製造手順：

化合物 41b (6 g, 29.47 ミリモル) の THF (100 mL) 溶液へ CH_3MgBr (49.1 mL, 147.35 ミリモル) を窒素下に 0℃ で滴下した。生じる褐色の混合物を 24~31℃ で 2 時間攪拌した。この混合物を NH_4Cl の飽和溶液 (300 mL) でクエンチして、酢酸エチル (200 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0~15% 酢酸エチル) によって精製して、化合物 41c (5.17 g, 収率 84%) を黄色のオイルとして得た。

10

【0431】

LCMS: $R_t = 0.821$ 分 / 5-95AB_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 185.9$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 1.66 (s, 6H).

化合物 41d の製造手順：

化合物 41c (5.17 g, 25.39 ミリモル) のジクロロメタン (100 mL) 溶液へ DIEA (6.56 g, 50.78 ミリモル) と 2, 4-ジクロロ-1, 3, 5-トリアジン (4.19 g, 27.93 ミリモル) を加えた。生じる溶液を 23~29℃ で 3 時間攪拌した。この溶液を真空で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0~10% 酢酸エチル) によって精製して、化合物 41d (5.74 g, 収率 71.3%) を白色の固形物として得た。

20

【0432】

LCMS: $R_t = 2.614$ 分 / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 316.7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 10.20 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.62 (s, 6H).

化合物 41e の製造手順：

30

化合物 41d (4.74 g, 14.95 ミリモル) の $n\text{-BuOH}/\text{TFA}$ (50 mL / 0.5 mL) 中の黄色溶液へ 4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリン (2.8 g, 15.04 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 21~24℃ で 1 時間攪拌すると、その間にその色は褐色へ変化して、黄色の固形物が析出した。この固形物を濾過によって回収して、石油エーテル (20 mL) で洗浄し、この固形物を真空で乾燥させて、化合物 41e (5.42 g, 収率 77.7%) を得た。

【0433】

LCMS: $R_t = 0.971$ 分 / 5-95AB_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 467.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.56 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

40

化合物 41f の製造手順：

化合物 41e (200 mg, 0.43 ミリモル) 及び K_2CO_3 (119 mg, 0.86 ミリモル) の DMSO (5 mL) 溶液へ (3aR, 6aR)-5-メチルオクタヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール (65 mg, 0.52 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 85℃ で 4 時間攪拌すると、その間にその色は、薄黄色から深黄色へ変化した。この反応混合物を氷水 (50 mL) へ注ぐと、黄色の固形物が沈殿した。この黄色の沈殿を濾過して CH_2Cl_2 (20 mL) で溶かしてから、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 41f (230 mg, 収率 93%) を黄色の固形物として得た。

【0434】

50

LCMS: $R_t = 0.755$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30 mm), MS (ESI) $m/z = 572.9$ $[M+H]^+$.

化合物 4 1 g の製造手順:

MeOH (10 mL) 及び H₂O (5 mL) 中の化合物 4 1 f (230 mg, 0.40 ミリモル) の溶液へ Zn (131 mg, 2.00 ミリモル) と NH₄Cl (214 mg, 4.00 ミリモル) を加えた。生じる混合物を N₂ で 3 回パージして脱気してから、80 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して残渣を得て、これを EtOAc (20 mL) で溶かして H₂O (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 4 1 g (190 mg, 収率 87%) を褐色の固形物として得た。

10

【0435】

LCMS: $R_t = 0.701$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30 mm), MS (ESI) $m/z = 542.9$ $[M+H]^+$.

実施例 4 1 の製造手順:

化合物 4 1 g (190 mg, 0.35 ミリモル) 及び DIEA (90 mg, 0.70 ミリモル) の DMF (2.5 mL) 溶液へ DMF (0.5 mL) 中の塩化アクリロイル (32 mg, 0.35 ミリモル) を滴下した。生じる混合物を氷水浴下に 0 °C で 30 分間攪拌した。この反応混合物を分取用 HPLC [カラム: Waters Xbridge 150*255 µm; 条件: 40~70% B (A: 0.05% NH₃H₂O; B: CH₃CN); 流速: 25 mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 4 1 (74.4 mg, 収率 36%) を白色の固形物として得た。

20

【0436】

LCMS: $R_t = 1.924$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 597.1$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 3.30$ 分/ 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3µm).

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 10.83 (br s, 1H), 9.91 (br s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56-6.33 (m, 2H), 5.96 (br s, 1H), 5.77 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.22 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 2.93-2.79 (m, 3H), 2.72 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.78 (s, 6H).

30

実施例 4 2

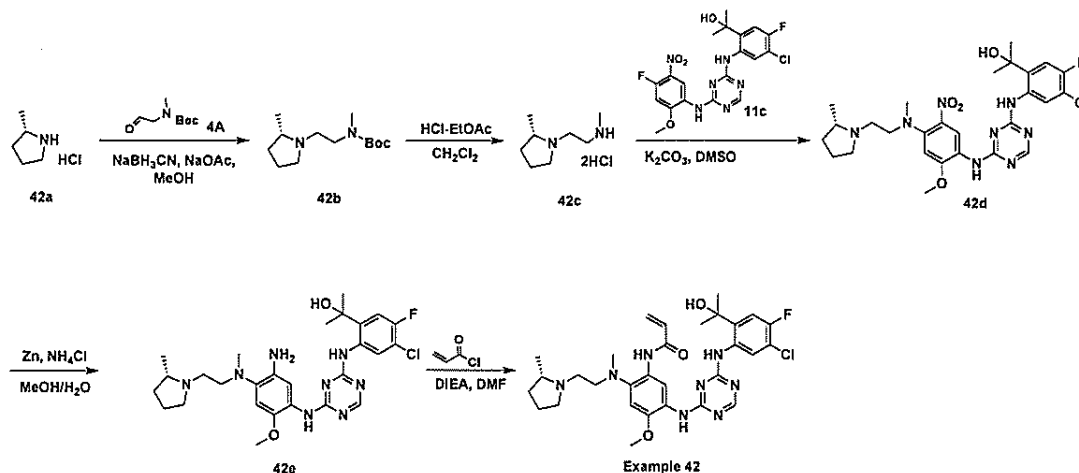
(S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル(2-(2-メチルピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド

【0437】

40

50

【化 5 2】



10

【 0 4 3 8】

化合物 4 2 b の製造手順：

化合物 4 2 a (3 0 0 m g , 2 . 4 7 ミリモル) の M e O H (8 m L) 溶液へ N a O A c (4 0 4 . 7 4 m g , 4 . 9 3 ミリモル) を加えた。この混合物を 2 3 ~ 2 8 ° C で 1 0 分間攪拌して、メチル (2 - オキシエチル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (5 1 2 . 7 6 m g , 2 . 9 6 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 2 3 ~ 2 8 ° C で 1 時間攪拌してから、上記の混合物へ N a B H ₃ C N (3 1 0 . 0 5 m g , 4 . 9 3 ミリモル) を加えた。この混合物を 2 3 ~ 2 8 ° C で 1 5 時間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮して残渣を得て、これを C H ₂ C l ₂ (1 5 m L) で溶かして、水 (6 m L) 、塩水 (6 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させて真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ 中 0 . 5 % M e O H) によって精製して、化合物 4 2 b (3 5 0 m g , 収率 5 8 . 5 %) を黄色のオイルとして得た。

20

【 0 4 3 9】

¹H NMR: (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 3.65-2.93 (m , 5 H) , 2.89 (s , 3 H) , 2.75-2.32 (m , 2 H) , 2.20 (b r s , 1 H) , 2.06-1.65 (m , 3 H) , 1.46 (s , 9 H) , 1.26-1.06 (m , 3 H) .

30

化合物 4 2 c の製造手順：

化合物 4 2 b (3 5 0 m g , 1 . 4 4 ミリモル) の C H ₂ C l ₂ (3 m L) 溶液へ H C l - E t O A c (4 m L) を加えた。生じる混合物を 2 2 ~ 3 2 ° C で 1 2 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮して、化合物 4 2 c (2 0 0 m g , 収率 6 4 %) を白色の固形物として得た。

【 0 4 4 0】

LCMS: R_t = 0.101 分 / 0-60AB_2MIN_50_E.lcm クロマトグラフィー (X t i m a t e C 1 8 , 2.1*30mm, 3um) , M S (E S I) m / z = 143.1 [M + H] ⁺ .

¹H NMR: (4 0 0 M H z , D ₂ O) δ 3.81-3.61 (m , 2 H) , 3.60-3.33 (m , 4 H) , 3.24-3.12 (m , 1 H) , 2.77 (s , 3 H) , 2.39-2.23 (m , 1 H) , 2.17-2.04 (m , 1 H) , 2.03-1.94 (m , 1 H) , 1.79-1.63 (m , 1 H) , 1.41 (d , J = 6.4 H z , 3 H) .

40

化合物 4 2 d の製造手順：

化合物 1 1 c (2 0 0 m g , 0 . 4 2 8 ミリモル) 及び K ₂ C O ₃ (1 1 8 m g , 0 . 8 5 6 ミリモル) の D M S O (3 m L) 溶液へ化合物 4 2 c (1 1 1 m g , 0 . 5 1 4 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 5 0 ° C で 3 時間加熱すると、その間にその色は、褐色から橙色へ変化した。この反応混合物を氷水浴中の H ₂ O (4 0 m L) へ攪拌しながら滴下すると、その間に固形物が析出したので、濾過した。この濾過ケーキを H ₂ O (1 5 m L x 3) で洗浄し、高真空で乾燥させて、化合物 4 2 d (2 1 0 m g , 収率 8 3 %) を橙色の固形物として得た。

50

【0441】

LCMS: $R_t = 0.748$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z=589.1$ [M+H]⁺.

¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ 8.53 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.21 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.51-2.34 (m, 2H), 2.24 (q, J=9.2 Hz, 1H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.40 (qd, J=8.4, 12.4 Hz, 1H), 1.12 (d, J=6.0 Hz, 3H).

化合物42eの製造手順:

化合物42d (200mg, 0.34ミリモル) のMeOH/H₂O (5mL, 5/1) 溶液へZn (133mg, 2.04ミリモル) とNH₄Cl (109mg, 2.04ミリモル) を加えた。生じる混合物を90℃で3時間加熱すると、その間にその色は、橙色から褐色へ変化した。この反応混合物を濾過してから、濾液を真空中で濃縮して粗製の残渣を得て、これをCH₂Cl₂ (20mL) で溶かして水 (15mL x 3) で洗浄してから、Na₂SO₄ で乾燥させて真空中で濃縮して、化合物42e (118mg, 収率62%) を褐色の固形物として得た。

10

【0442】

LCMS: $R_t = 0.703$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z=559.1$ [M+H]⁺.

実施例42の製造手順:

化合物42e (115mg, 0.206ミリモル) 及びDIEA (40mg, 0.309ミリモル) のDMF (2mL) 溶液へ氷水浴中で塩化アクリロイル (19mg, 0.206ミリモル) を滴下した。生じる混合物を5~10℃で15分間攪拌した。この反応物をH₂O (0.1mL) によってクエンチしてから濾過し、濾液を分取用HPLC (カラム: Waters Xbridge 150*255 μ m; 条件: 42~72% B (A: 0.05% アンモニア、B: CH₃CN); 流速: 25mL/分) によって精製して凍結乾燥させて、実施例42 (23.7mg, 収率16.8%) を灰白色の固形物として得た。

20

【0443】

LCMS: $R_t = 4.638$ 分/ 30-90CD_7min_220&254.lcm クロマトグラフィー (Xtimate 2.1*30mm 3 μ m), MS (ESI) $m/z=613.3$ [M+H]⁺.

HPLC: $R_t = 4.56$ 分/ 10-80CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μ m).

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 10.60 (br s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 8.48 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.10 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.53-6.30 (m, 2H), 6.10 (br s, 1H), 5.84-5.70 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.16-1.91 (m, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.66 (br s, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.36-1.20 (m, 1H), 1.04 (d, J=5.6 Hz, 3H).

30

実施例43

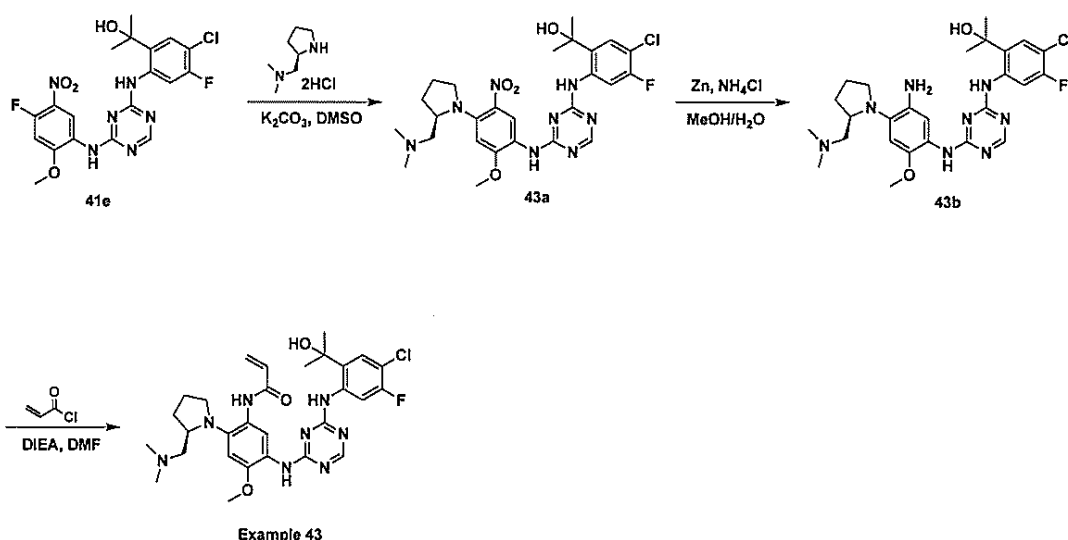
(R)-N-(5-(4-(4-クロロ-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

40

【0444】

50

【化 5 3】



【0 4 4 5】

化合物 4 3 a の製造手順：

化合物 4 1 e (200 mg, 0.428 ミリモル) 及び K_2CO_3 (118 mg, 0.856 ミリモル) の DMSO (3 mL) 溶液へ (R)-N,N-ジメチル-1-(ピロリジン-2-イル)メタンアミン (103 mg, 0.514 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 85℃で 2.5 時間加熱すると、その間にその色は、褐色から橙色へ変化した。この反応混合物を氷水浴下の H_2O (40 mL) 中へ攪拌しながら滴下すると、その間に固形物が析出したので、濾過した。この濾過ケーキを H_2O (15 mL x 3) で洗浄してから高真空で乾燥させて、化合物 4 3 a (200 mg, 収率 73.7%) を橙色の固形物として得た。

【0 4 4 6】

LCMS: $R_t = 0.745$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z=575.2$ $[M+H]^+$.

化合物 4 3 b の製造手順：

化合物 4 3 a (200 mg, 0.348 ミリモル) の MeOH/ H_2O =5/1 (5 mL) 溶液へ Zn (136 mg, 2.087 ミリモル) と NH_4Cl (112 mg, 2.087 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 90℃で 1.5 時間加熱すると、その間にその色は、橙色から褐色へ変化した。この反応混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮して残渣を得て、これを CH_2Cl_2 (20 mL) で溶かして水 (15 mL x 3) で洗浄してから、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、化合物 4 3 b (175 mg, 収率 92.3%) を褐色の固形物として得た。

【0 4 4 7】

LCMS: $R_t = 0.725$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30 mm), MS (ESI) $m/z=545.0$ $[M+H]^+$.

実施例 4 3 の製造手順：

化合物 4 3 b (175 mg, 0.321 ミリモル) 及び DIEA (62 mg, 0.482 ミリモル) の DMF (2 mL) 溶液へ塩化アクリロイル (29 mg, 0.321 ミリモル) を氷水浴で加えた。生じる混合物を 5~10℃で 15 分間攪拌した。この反応物を H_2O (0.1 mL) によってクエンチしてから濾過し、濾液を分取用 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150*255 μm ; 条件: 42~72% B (A: 0.05% アンモニア、B: CH_3CN); 流速: 25 mL/分) によって精製してから凍結乾燥させて、実施例 4 3 (46.0 mg, 収率 21.44%) を白色の固形物として得た。

【0448】

LCMS: $R_t = 2.066$ 分/ 10-80AB_4min_220&254. lcm クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 599.2$ [M+H]⁺

HPLC: $R_t = 4.12$ 分/ 10-80CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5um).

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 10.82 (br s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 9.88 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.39 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.44-6.28 (m, 2H), 6.03 (br s, 1H), 5.84-5.71 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.37 (dd, J=7.8, 12.0 Hz, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.06 (dd, J=5.4, 12.0 Hz, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.78 (s, 6H), 1.70-1.65 (m, 1H).

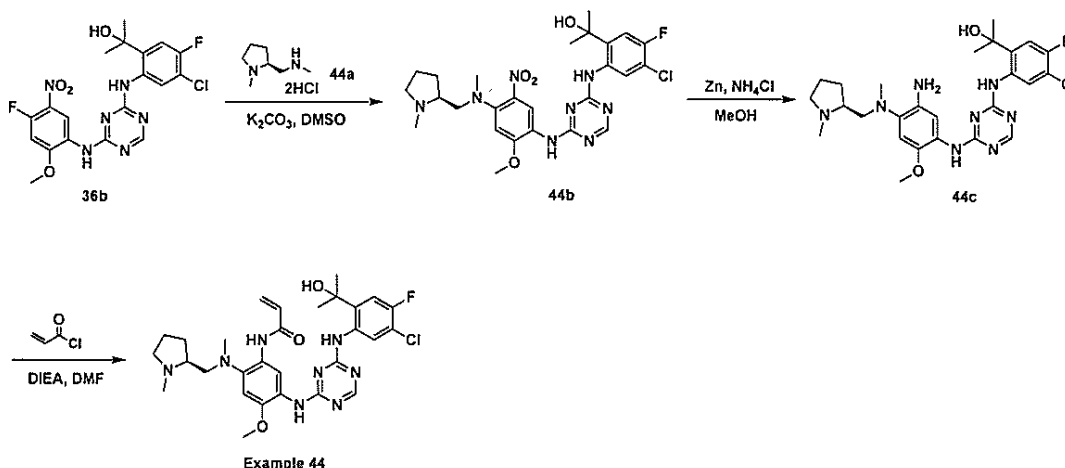
10

実施例 4 4

(S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(メチル(1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド

【0449】

【化54】



20

30

【0450】

化合物 4 4 b の製造手順：

化合物 3 6 b (180 mg, 0.39 ミリモル) 及び K₂CO₃ (216 mg, 1.56 ミリモル) の DMSO (10 mL) 溶液へ化合物 4 4 a (117 mg, 0.58 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 50℃で 12 時間攪拌した。この反応混合物を先のバッチと合わせて、氷水浴下の H₂O (100 mL) 中へ攪拌しながら滴下し、沈殿した固形物を濾過して、濾過ケーキを CH₂Cl₂ (15 mL x 3) で溶かしてから乾燥させて真空中で濃縮して、標的化合物 4 4 b (220 mg, 平均収率 89.0%) を橙色の固形物として得た。

40

【0451】

LCMS: $R_t = 0.738$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 575.1$ [M+Na]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.64 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.38-8.30 (m, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.08 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.50 (dd, J=4.8, 13.6 Hz, 1H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.70 (s, 6H).

化合物 4 4 c の製造手順：

50

化合物 44b (220 mg, 0.38 ミリモル) 及び Zn (125 mg, 1.9 ミリモル) の 6 mL メタノール/水 = 5 : 1 (v/v) 溶液へ NH₄Cl (102 mg, 1.9 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 75 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して真空下に濃縮して残渣を得て、これを水 (10 mL) で処理して CH₂Cl₂ (15 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して真空で濃縮して、化合物 44c (90 mg, 収率 43.4%) を褐色の固形物として得た。

【0452】

LCMS: R_t = 0.701 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 545.1 [M+H]⁺.

実施例 44 の製造手順:

化合物 44c (90 mg, 0.17 ミリモル) 及び DIEA (33 mg, 0.26 ミリモル) の DMF (2.5 mL) 溶液へ DMF (0.5 mL) 中の塩化アクリロイル (31 mg, 0.34 ミリモル) を滴下した。生じる混合物を 0 °C (氷水浴) で 20 分間攪拌した。この反応混合物を 3 滴の水によってクエンチしてから分取用 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 255 μm: 53 ~ 83% B (A: 水 (0.05 (v/v)) % 水酸化アンモニウム, B: CH₃CN), 流速: 2.5 mL/分) によって直接精製して、実施例 44 (11.1 mg, 収率 10.9%) を白色の固形物として得た。

【0453】

LCMS: R_t = 1.994 分 / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm) MS (ESI) m/z = 599.1 [M+H]⁺.

HPLC: R_t = 4.42 分 / 10-80_CD_1.2ML クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5μm).

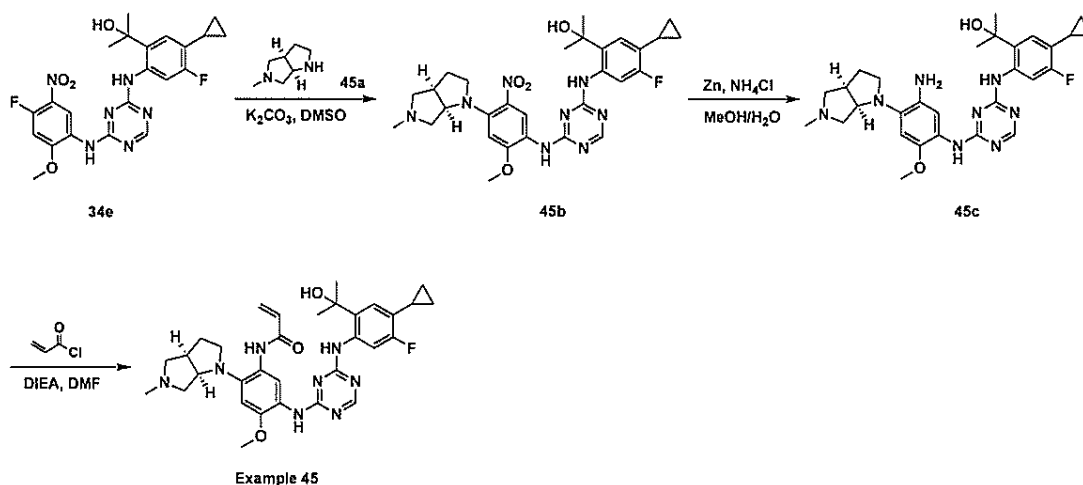
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.53 (br s, 1H), 10.10 (br s, 1H), 10.03 (br s, 1H), 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.10 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.43-6.32 (m, 2H), 6.12 (br s, 1H), 5.81-5.74 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 7H), 1.45-1.23 (m, 2H).

実施例 45

N-(5-(4-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((3aR,6aR)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)フェニル)アクリルアミド

【0454】

【化55】



【0455】

化合物45bの製造手順：

化合物34e（150mg，0.32ミリモル）及び K_2CO_3 （88mg，0.64ミリモル）のDMSO（5mL）溶液へ化合物45a（48mg，0.38ミリモル）を加えた。生じる混合物を85℃で4時間攪拌すると、その間にその色は、薄黄色から深黄色へ変化した。この反応混合物を氷水（50mL）へ注ぐと、黄色の固形物が沈殿した。この固形物を濾過して、濾過ケーキを CH_2Cl_2 （20mL）で溶かしてから無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物45b（150mg，収率82%）を黄色の固形物として得た。

【0456】

LCMS: R_t = 0.834 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 579.3 $[M+H]^+$.

化合物45cの製造手順：

MeOH（10mL）及び H_2O （5mL）中の化合物45b（150mg，0.26ミリモル）の溶液へZn（85mg，1.30ミリモル）と NH_4Cl （139mg，2.60ミリモル）を加えた。生じる混合物を N_2 で3回パージして脱気してから、80℃で2時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮してからEtOAc（10mL x 2）で抽出し、合わせた有機層を H_2O （10mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物45c（130mg，収率91%）を褐色の固形物として得た。

【0457】

LCMS: R_t = 0.715 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 549.1 $[M+H]^+$.

実施例45の製造手順：

化合物45c（130mg，0.24ミリモル）及びDIEA（62mg，0.48ミリモル）のDMF（2.5mL）溶液へDMF（0.5mL）中の塩化アクリロイル（22mg，0.24ミリモル）を滴下した。生じる混合物を氷水浴下に0℃で30分間攪拌した。この反応混合物を分取用HPLC [カラム：Waters Xbridge 150*255 μm ；条件：35~65% B（A：0.05% NH_3H_2O ；B： CH_3CN ）；流速：25mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例45（28.1mg，収率19%）を白色の固形物として得た。

【0458】

LCMS: R_t = 1.778 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 603.3 $[M+H]^+$.

HPLC: R_t = 2.79 分/ 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3 μm).

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.72 (br s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (d, J =12.4 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 6.86 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.55-6.45 (m, 1H), 6.44-6.35 (m, 1H), 5.76 (br d, J =11.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (br s, 1H), 3.22 (br t, J =7.6 Hz, 1H), 2.96-2.79 (m, 3H), 2.73 (br d, J =10.0 Hz, 1H), 2.30 (br s, 4H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.89 (br s, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.05-0.88 (m, 2H), 0.75-0.55 (m, 2H).

実施例46

(R)-N-(5-(4-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0459】

10

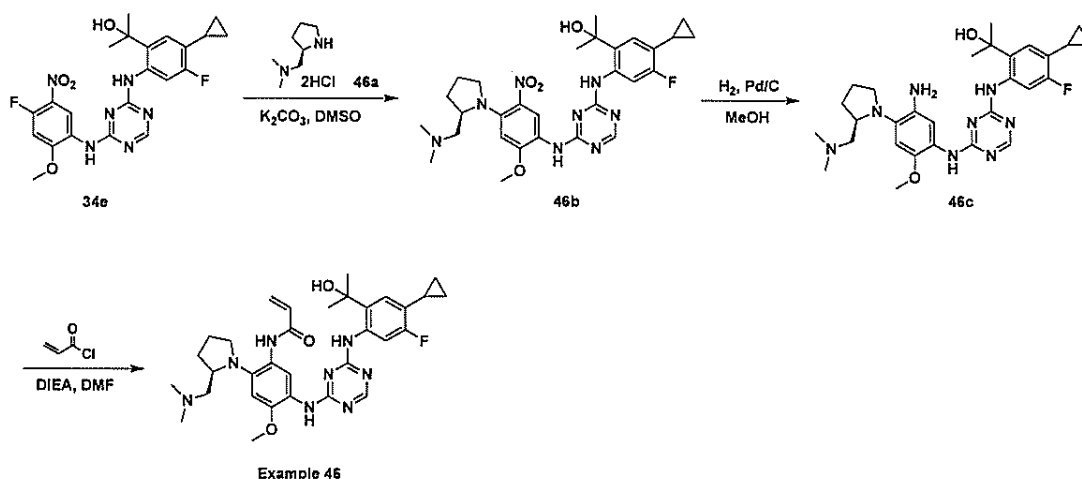
20

30

40

50

【化 5 6】



【 0 4 6 0】

化合物 4 6 b の製造手順：

化合物 3 4 e (150 mg, 0.32 ミリモル) 及び K_2CO_3 (88 mg, 0.64 ミリモル) の DMSO (5 mL) 溶液へ化合物 4 6 a (96 mg, 0.48 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 85℃で 4 時間攪拌すると、その間にその色は、薄黄色から深黄色へ変化した。この反応混合物を氷水 (50 mL) へ注ぐと、黄色の固形物が沈殿した。この黄色の固形物を濾過して、濾過ケーキを CH_2Cl_2 (20 mL) で希釈し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 4 6 b (140 mg, 収率 75%) を黄色の固形物として得た。

【 0 4 6 1】

LCMS: $R_t = 0.766$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 581.1 [M+H]^+$.

化合物 4 6 c の製造手順：

化合物 4 6 b (140 mg, 0.24 ミリモル) の MeOH (5 mL) 溶液へ Pd/C (15 mg) を加えた。生じる混合物を H_2 で 3 回パージして脱気してから、 H_2 バルーン (15 Psi) 下に 21~24℃で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 4 6 c (130 mg, 収率 98%) を褐色のオイルとして得た。

【 0 4 6 2】

LCMS: $R_t = 0.738$ 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 551.1 [M+H]^+$.

実施例 4 6 の製造手順：

化合物 4 6 c (130 mg, 0.24 ミリモル) 及び DIEA (62 mg, 0.48 ミリモル) の DMF (2.5 mL) 溶液へ DMF (0.5 mL) 中の塩化アクリロイル (22 mg, 0.24 ミリモル) を滴下した。生じる混合物を氷水浴下に 0℃で 30 分間攪拌した。この反応混合物を分取用 HPLC [カラム: Waters Xbridge 150*255 μm ; 条件: 42~72% B (A: 0.05% NH_3H_2O ; B: CH_3CN); 流速: 25 mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 4 6 (32.5 mg, 収率 22%) を白色の固形物として得た。

【 0 4 6 3】

LCMS: $R_t = 1.883$ 分 / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 605.3 [M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 3.00$ 分 / 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3 μm).

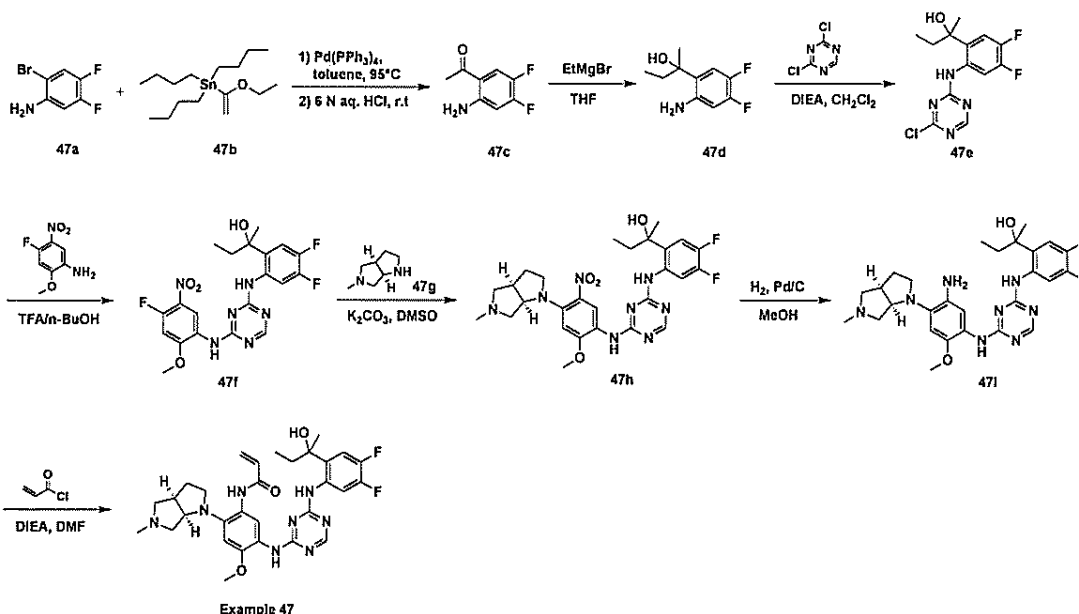
^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 10.71 (br s, 1H), 10.00 (br s, 1H), 9.91 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 6.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.44-6.30 (m, 2H), 5.77 (br d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.39-3.24 (m, 2H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 7H), 2.10-1.96 (m, 4H), 1.76 (s, 6H), 1.69 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 0.98-0.88 (m, 2H), 0.73-0.66 (m, 2H).

実施例 47

N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(3aR,6aR)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)フェニル)アクリルアミド

【0464】

【化57】



Example 47

【0465】

化合物 47c の製造手順：

化合物 47a (10 g, 48.08 ミリモル) 及び化合物 47b (20.84 g, 57.69 ミリモル) のトルエン (200 mL) 中の混合物へ Pd(PPh₃)₄ (2.78 g, 2.4 ミリモル) を N₂ 下に 1 分量で加えた。生じる黒色の混合物を N₂ 下に 100 °C で 12 時間攪拌した。この反応物を 25 °C へ冷やしてから、6 N HCl (10 mL) で、攪拌しながら 25 °C で 1 時間処理した。これを水 (400 mL) で希釈して EtOAc (120 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を 20% KF 溶液 (200 mL) と塩水 (100 mL) で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 5% EtOAc) によって精製して、化合物 47c (4.2 g, 収率 51%) を黄色の固形物として得た。

【0466】

LCMS: R_t = 0.709 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 171.9 [M+H]⁺.

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, $J=8.8$ Hz, 11.2 Hz, 1H), 6.41 (dd, $J=6.8$ Hz, 12.0 Hz, 1H), 6.37-6.17 (m, 2H), 2.52 (s, 3H).

化合物 47d の製造手順：

化合物 47c (2 g, 11.68 ミリモル) の THF (100 mL) 溶液へ EtMgBr

r (3.0 M) (16 mL, 46.72 ミリモル) を N_2 下に $0^\circ C$ で加えた。この反応混合物を $23 \sim 27^\circ C$ で2時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (50 mL) でクエンチして、 $EtOAc$ (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、濾液を減圧下に濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 $0 \sim 30$ (v/v) % $EtOAc$) によって精製して、化合物 47 d (1.7 g, 収率 72 %) を黄色のオイルとして得た。

【0467】

LCMS: $R_t = 0.559$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー MERCK RP18 2.5-2mm, MS (ESI) $m/z = 184.0$ [$M+H$] $^+$.

^1H NMR: (400 MHz, $MeOD-d_4$) δ 6.91 (dd, $J = 8.8$ Hz, 12.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 7.6$ Hz, 12.8 Hz, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

10

化合物 47 e の製造手順:

化合物 47 d (1.68 g, 8.4 ミリモル) の CH_2Cl_2 (15 mL) 溶液へ DIEA (1.6 g, 12.6 ミリモル) と 2,4-ジクロロピリミジン (1.5 g, 10.0 ミリモル) を加えた。生じる混合物を $22 \sim 30^\circ C$ で0.5時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮してシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 $0 \sim 20$ % $EtOAc$) によって精製して、化合物 47 e (1.58 g, 収率 60 %) を黄色の固形物として得た。

【0468】

LCMS: $R_t = 0.825$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 314.9$ [$M+H$] $^+$.

化合物 47 f の製造手順:

化合物 47 e (1.58 g, 5.0 ミリモル) 及び 4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリン (935 mg, 5.0 ミリモル) の $n-BuOH$ (10 mL) 溶液へ TFA (0.1 mL) を加えた。生じる混合物を $18 \sim 25^\circ C$ で2時間攪拌すると、その間に灰色の固形物が析出した。この反応混合物を濾過して、濾過ケーキを回収して減圧下に乾燥させて、化合物 47 f (1.5 g, 収率 97 %) を青白色の固形物として得た。

20

【0469】

LCMS: $R_t = 0.911$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30 mm), MS (ESI) $m/z = 464.9$ [$M+H$] $^+$.

^1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.55 (br s, 1H), 9.46 (br s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 0.71 (br t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

30

化合物 47 h の製造手順:

化合物 47 f (150 mg, 0.32 ミリモル) 及び K_2CO_3 (88 mg, 0.64 ミリモル) の $DMSO$ (3 mL) 溶液へ化合物 47 g (48 mg, 0.38 ミリモル) を加えた。生じる混合物を $85^\circ C$ で2時間攪拌すると、その間にその色は、薄黄色から深黄色へ変化した。この反応混合物を氷水 (50 mL) 中へ注ぎ、黄色の沈殿した固形物を濾過し、濾過ケーキを CH_2Cl_2 (20 mL) で溶かしてから無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 47 h (160 mg, 収率 88 %) を黄色の固形物として得た。

40

【0470】

LCMS: $R_t = 0.766$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 571.0$ [$M+H$] $^+$.

化合物 47 i の製造手順:

化合物 47 h (160 mg, 0.28 ミリモル) の $MeOH$ (5 mL) 溶液へ Pd/C (16 mg) を加えた。生じる混合物を H_2 で3回パージして脱気してから H_2 (水素バルーン、15 Psi) 下に $22 \sim 30^\circ C$ で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、表題化合物 47 i (140 mg, 収率 92 %) を無色の固形物として得

50

た。

【0471】

LCMS: $R_t = 0.732$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 541.0$ $[M+H]^+$.

実施例47の製造手順：

化合物47i (140mg, 0.26ミリモル) 及びDIEA (67mg, 0.52ミリモル) のDMF (2.5mL) 溶液へDMF (0.5mL) 中の塩化アクリロイル (24mg, 0.26ミリモル) を滴下した。生じる混合物を氷水浴下に0℃で30分間撹拌した。この反応混合物を分取用HPLC [カラム：Waters Xbridge 150*255 μ m; 条件：45~75% B (A: 0.05% NH_3H_2O ; B: CH_3CN); 流速：25mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例47 (50.6mg, 収率33%) を白色の固形物として得た。

【0472】

LCMS: $R_t = 1.855$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 595.1$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 2.69$ 分/ 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3 μ m).

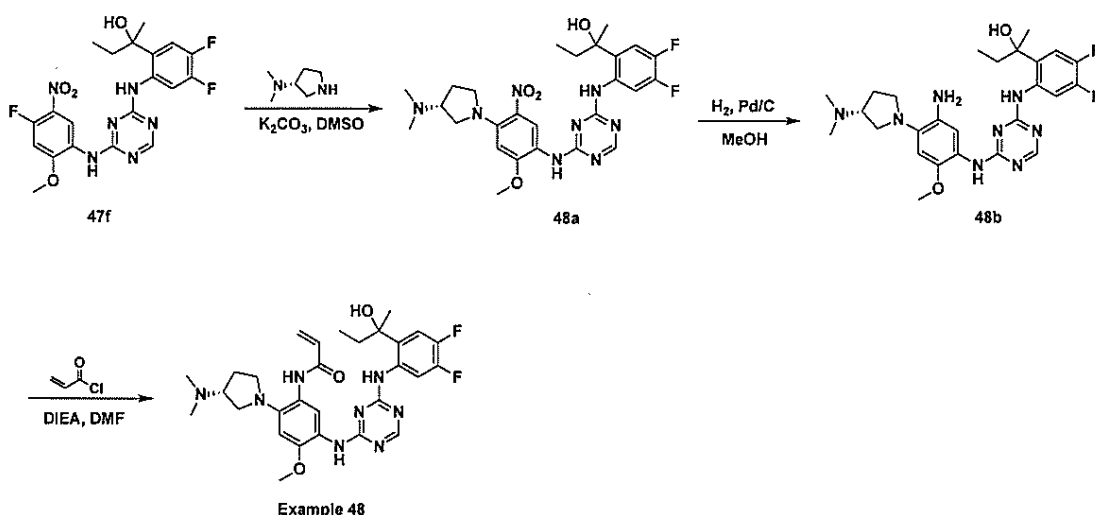
^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.91 (br s, 1H), 9.94 (br s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 8.45-8.35 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.03 (dd, $J=8.8, 12.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.49-6.33 (m, 2H), 5.78-5.73 (m, 1H), 3.96-3.81 (m, 3H), 3.62 (br dd, $J=4.4, 7.6$ Hz, 1H), 3.19 (br t, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.98-2.76 (m, 3H), 2.70 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.36-2.26 (m, 4H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.89 (br dd, $J=4.0, 10.2$ Hz, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.89 (td, $J=7.2, 11.2$ Hz, 3H).

実施例48

N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0473】

【化58】



【0474】

化合物48aの製造手順：

化合物47f (200mg, 0.43ミリモル) 及び K_2CO_3 (119mg, 0.86ミリモル) のDMSO (5mL) 溶液へ化合物：(R)-N,N-ジメチルピロリジン

ー3ーアミン (60 mg, 0.52 mmol) を加えた。生じる混合物を 23~29℃で 0.5 時間攪拌した。この反応混合物を氷水浴下の H₂O (100 mL) 中へ攪拌しながら滴下し、沈殿した固形物を濾過して、濾過ケーキを CH₂Cl₂ (45 mL) で溶かしてから乾燥させて真空で濃縮して、化合物 48a (230 mg, 収率 96%) を橙色の固形物として得た。

【0475】

LCMS: R_t = 0.722 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2 mm), MS (ESI) m/z=559.2 [M+H]⁺.

化合物 48b の製造手順:

48a (230 mg, 0.41 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液へ Pd/C (35 mg) を加えた。生じる混合物を H₂ で 3 回パージして脱気してから、H₂ バルーン (15 Psi) 下に 23~30℃で 0.5 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を減圧下に濃縮して、化合物 48b (205 mg, 収率 94%) を褐色の固形物として得た。

【0476】

LCMS: R_t = 0.680 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2 mm), MS (ESI) m/z=529.2 [M+H]⁺.

実施例 48 の製造手順:

化合物 48b (205 mg, 0.4 mmol) 及び DIEA (78 mg, 0.4 mmol) の DMF (2.5 mL) 溶液へ DMF (0.5 mL) 中の塩化アクリロイル (37 mg, 0.4 mmol) を滴下した。生じる混合物を氷水浴下に 0℃で 20 分間攪拌した。この反応混合物を 3 滴の水によってクエンチしてから分取用 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150*255 μm: 40~70% B (A: 水 (0.05 (v/v)) % 水酸化アンモニウム、B: CH₃CN), 流速: 2.5 mL/分) によって直接精製して、実施例 48 (65.1 mg, 収率 28%) を白色の固形物として得た。

【0477】

LCMS: R_t = 1.795 分/ 10-80CD_4 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30 mm), MS (ESI) m/z=583.1 [M+H]⁺.

HPLC: R_t = 3.45 分/ 10-80_CD_1.2ML クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50 mm 5 μm).

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 10.84 (br s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 8.43-8.35 (m, 2H), 7.64 (br s, 1H), 7.02 (dd, J=8.4 Hz, 12.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.37-6.32 (m, 2H), 5.82-5.77 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.16-3.04 (m, 4H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.24-2.08 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 0.92-0.86 (m, 3H).

実施例 49

N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0478】

10

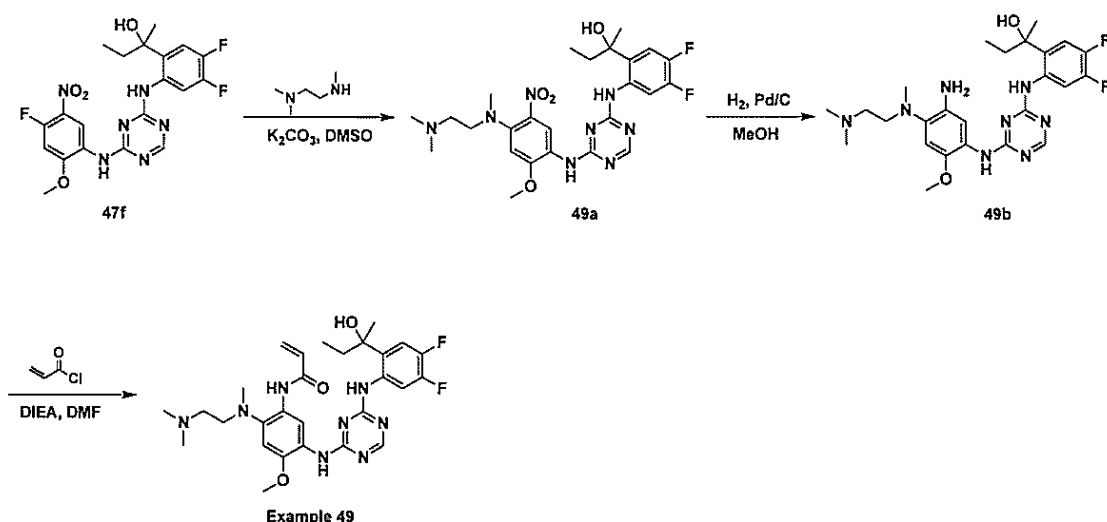
20

30

40

50

【化 5 9】



【 0 4 7 9 】

化合物 49 a の製造手順：

化合物 47 f (200 mg, 0.43 ミリモル) 及び K_2CO_3 (119 mg, 0.86 ミリモル) の DMSO (5 mL) 溶液へ化合物：N¹, N¹, N²-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (53 mg, 0.52 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 18~25 °C で 0.5 時間攪拌した。この反応混合物を氷水浴中の H₂O (50 mL) 中へ攪拌しながら滴下し、沈殿した固形物を濾過して、濾過ケーキを CH₂Cl₂ (50 mL) で溶かし、乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 49 a (230 mg, 収率 97%) を橙色の固形物として得た。

【 0 4 8 0 】

LCMS: Rt = 0.778 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30 mm), MS (ESI) m/z=547.0 [M+H]⁺.

化合物 49 b の製造手順：

化合物 49 a (230 mg, 0.42 ミリモル) の MeOH (10 mL) 溶液へ Pd/C (35 mg) を加えた。生じる混合物を H₂ で 3 回パージして脱気してから、H₂ バルーン (15 Psi) 下に 18~20 °C で 0.5 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を減圧下に濃縮して、化合物 49 b (150 mg, 収率 69%) を赤紫色の固形物として得た。

【 0 4 8 1 】

LCMS: Rt = 0.691 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2 mm), MS (ESI) m/z=517.2 [M+H]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.20 (br s, 2H), 7.16 (dd, J=8.8 Hz, 12.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.48 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H).

実施例 49 の製造手順：

化合物 49 b (150 mg, 0.29 ミリモル) 及び DIEA (56 mg, 0.44 ミリモル) の DMF (2.5 mL) 溶液へ DMF (0.5 mL) 中の塩化アクリロイル (26 mg, 0.29 ミリモル) を滴下した。生じる混合物を氷水浴下に 0 °C で 20 分間攪拌した。この反応混合物を 3 滴の水によってクエンチして、分取用 HPLC (カラム: Xbridge BEH C18, 250*50 mm, 10 μm, 条件: 44~84 % B (A: 水 (0.04 % NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)), B: CH₃CN), 流速: 25 mL/分) によって直接精製して、実施例 49 (31.3 mg, 収率 20%) を薄黄色の固形物

として得た。

【0482】

LCMS: R_t = 1.877 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 571.1 $[M+H]^+$.

HPLC: R_t = 2.72分/ 10-80_CD_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3 μ m).

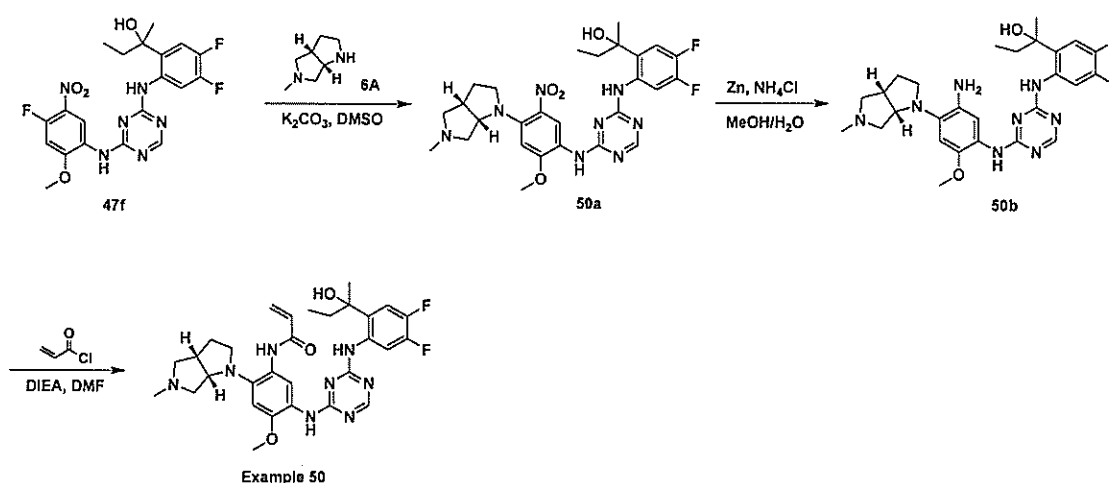
^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.91 (br s, 1H), 10.42 (br s, 1H), 9.94 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.39-8.33 (m, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4 Hz, 12.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.44-6.26 (m, 2H), 5.93 (br s, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 8H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

実施例 50

N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((3aS,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)フェニル)アクリルアミド

【0483】

【化60】



【0484】

化合物 50a の製造手順：

化合物 47f (150mg, 0.32ミリモル) の DMSO (3mL) 中の混合物へ K_2CO_3 (134mg, 0.97ミリモル) と (3aS,6aS)-5-メチルオクタヒドロピロロ[3,4-b]ピロール (60mg, 0.48ミリモル) を加えた。生じる混合物を 50℃で 12時間、次いで 80℃で 2時間攪拌した。この反応混合物を水 (15mL) 中へ注ぐと、その間に橙色の固形物が析出した。この固形物を吸引濾過によって回収して真空で乾燥させて、化合物 50a (190mg, 収率 91.7%) を得た。

【0485】

LCMS: R_t = 2.019 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 571.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (br. s, 1H), 8.45-8.05 (m, 2H), 7.29 (br. s, 1H), 7.02-6.88 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.15 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 0.81 (t,

$J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

化合物50bの製造手順：

化合物50a (190mg, 0.33ミリモル) のメタノール／水 (5mL／1mL) 中の黄色溶液へ NH_4Cl (125mg, 2.33ミリモル) と Zn (109mg, 1.66ミリモル) を加えた。生じる混合物を 90°C で1時間攪拌した。この反応混合物を水 (15mL) 中へ注いで、ジクロロメタン／メタノール (3／1, 10mL x 4) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させて真空で濃縮して、化合物50b (170mg, 収率95.2%) を黒色の固形物として得た。

【0486】

LCMS: $R_t = 1.526 \text{ 分}$ / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 541.2 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.86 (br. s, 1H), 8.29-8.15 (m, 2H), 7.78-7.42 (m, 2H), 7.01-6.88 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.85 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 0.79 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

実施例50の製造手順：

化合物50b (170mg, 0.31ミリモル) のDMF (3mL) 溶液へDIEA (81mg, 0.63ミリモル) を加えて、塩化アクリロイル (28mg, 0.31ミリモル) を 0°C で3回続けてから2時間攪拌した。この混合物を3滴の水でクエンチして、分取用HPLC (カラム: Waters Xbridge 150*255 μm , 条件: 45%~75% B (A: 水／10mM NH_4HCO_3 , B: CH_3CN), 流速: 25mL／分) によって精製して、実施例50 (39.8mg, 収率21.6%) を白色の固形物として得た。

【0487】

LCMS: $R_t = 1.697 \text{ 分}$ / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 595.1 [M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 3.94 \text{ 分}$ / 10-80_CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μm).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.84 (br. s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.37-8.25 (m, 2H), 7.60 (br. s, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.8, 12.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.46-6.22 (m, 1H), 5.68 (d, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.03 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 0.86-0.77 (m, 3H).

実施例51

(R)-N-(5-(4-(4-クロロ-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
【0488】

10

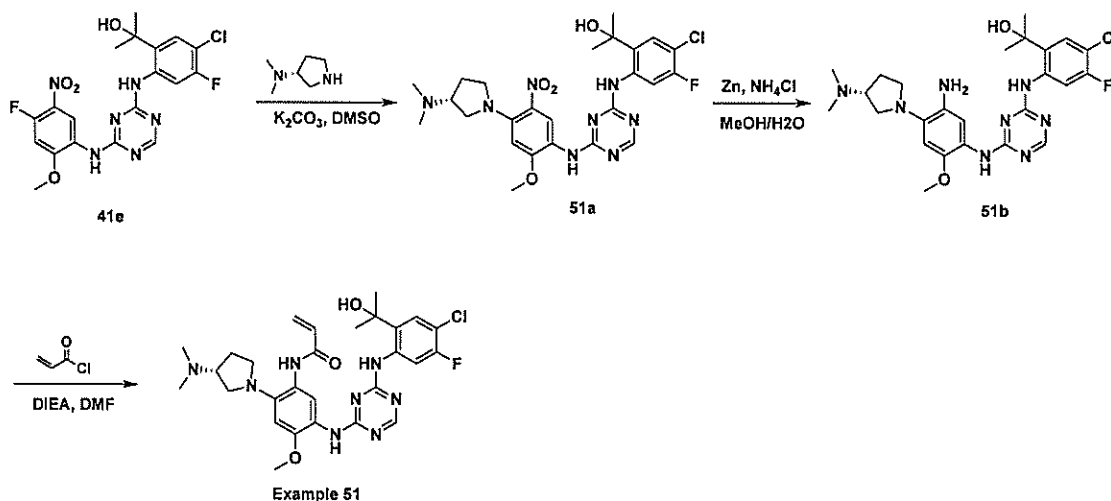
20

30

40

50

【化 6 1】



【0 4 8 9】

化合物 5 1 a の製造手順：

化合物 4 1 e (200 mg, 0.43 ミリモル) の DMSO (5 mL) 中の混合物へ K_2CO_3 (178 mg, 1.29 ミリモル) と (R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン (59 mg, 0.51 ミリモル) を加えた。生じる橙色の混合物を 23~29℃ で 4 時間攪拌した。この混合物を水 (25 mL) 中へ注いで、橙色の沈殿した固形物を吸引濾過によって回収した。この固形物を真空中で乾燥させて、化合物 5 1 a (230 mg, 収率 95%) を得た。

【0 4 9 0】

LCMS: $R_t = 0.778$ 分/ 5-95AB_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 583.0 [M+Na]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (br. s, 1H), 8.92 (br. s, 1H), 8.46-8.25 (m, 2H), 7.35 (br. s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.02-1.81 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 6H).

化合物 5 1 b の製造手順：

化合物 5 1 a (230 mg, 0.41 ミリモル) のメタノール/水 (5 mL / 1 mL) 中の黄色溶液へ NH_4Cl (154 mg, 2.87 ミリモル) と Zn (134 mg, 2.05 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 90℃ で 1 時間攪拌した。この混合物を水 (20 mL) 中へ注いで、ジクロロメタン (15 mL x 5) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空中で濃縮して、化合物 5 1 b (180 mg, 収率 82.7%) を緑色の固形物として得た。

【0 4 9 1】

LCMS: $R_t = 0.713$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 531.0 [M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.86 (br. s, 1H), 8.30-8.16 (m, 2H), 7.79-7.39 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16-2.98 (m, 4H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.61 (s, 6H).

実施例 5 1 の製造手順：

化合物 5 1 b (160 mg, 0.3 ミリモル) の DMF (2 mL) 溶液へ DIEA (78 mg, 0.6 ミリモル) を加えて 0℃ で攪拌し、塩化アクリロイル (27 mg, 0.3 ミリモル) を 0℃ で 3 回続けて、0.5 時間攪拌した。この反応混合物を先のバッチのそれと合わせて、分取用 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 255 μm , 条件:

42%~72% B (A: 水/10mM NH_4HCO_3 , B: CH_3CN), 流速: 25 mL/分) によって精製して、実施例 51 (91.4 mg, 収率 46%) を白色の固形物として得た。

【0492】

LCMS: $R_t = 1.660$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 585.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC: $R_t = 3.46$ 分/ 10-80_CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5um).

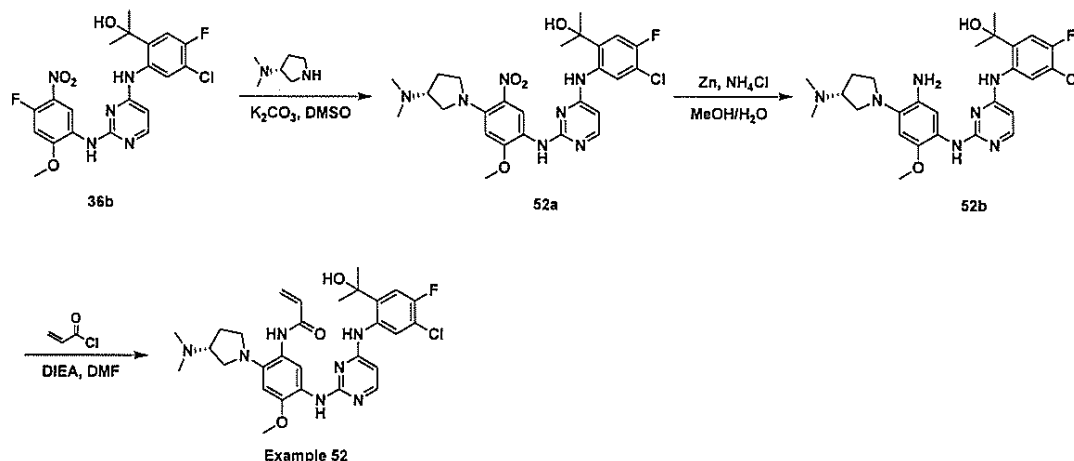
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.67 (br. s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38-8.26 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51-6.38 (m, 1H), 6.35-6.25 (m, 1H), 5.73 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.68 (s, 6H).

実施例 52

(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0493】

【化62】



【0494】

化合物 52a の製造手順:

化合物 36b (200 mg, 0.429 mmol) 及び K_2CO_3 (119 mg, 0.858 mmol) の DMSO (3 mL) 溶液へ (R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン (59 mg, 0.515 mmol) を加えた。この反応混合物を 22~30°C で 4 時間、次いで 50°C で 1 時間攪拌すると、その間にその色は、褐色から深橙色へ変化した。この反応混合物を氷水浴下の H_2O (40 mL) 中へ滴下した。沈殿した固形物を濾過によって回収して H_2O (15 mL x 3) で洗浄し、濾過ケーキを CH_2Cl_2 (20 mL) で溶かし、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、化合物 52a (210 mg, 収率 87.4%) を橙色の固形物として得た。

【0495】

LCMS: $R_t = 0.677$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 559.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.54 (dt, $J = 6.4, 10.4$ Hz, 1H), 3.36 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.28-3.2

4 (m, 1H), 3.09 (dd, J=6.8, 10.0 Hz, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.59 (d, J=3.6 Hz, 6H).

化合物 5 2 b の製造手順：

化合物 5 2 a (210 mg, 0.375 ミリモル) の 5 mL MeOH/H₂O = 5/1 (v/v) 溶液へ Zn (147 mg, 2.25 ミリモル) と NH₄Cl (120 mg, 2.25 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 90 °C で 2 時間加熱すると、その間にその色は、橙色から褐色へ変化した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して粗製の残渣を得て、これを CH₂Cl₂ (20 mL) で溶かし、水 (15 mL x 3) で洗浄してから Na₂SO₄ で乾燥させて真空で濃縮して、化合物 5 2 b (125 mg, 収率 63 %) を褐色の固形物として得た。

【0496】

LCMS: R_t=0.629 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z=530.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.15 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.05 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.65 (s, 6H).

実施例 5 2 の製造手順：

化合物 5 2 b (125 mg, 0.236 ミリモル) 及び DIEA (46 mg, 0.354 ミリモル) の DMF (1.5 mL) 溶液へ氷水浴で塩化アクリロイル (21 mg, 0.236 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 5 ~ 10 °C で 15 分間攪拌した。この反応物を H₂O (0.1 mL) によってクエンチしてから濾過し、濾液を分取用 HPLC (カラム: Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μm; 条件: 35 ~ 65 % B (A: 0.04 % NH₃ · H₂O + 10 mM NH₄HCO₃, B: CH₃CN); 流速: 30 mL/分) によって直接精製してから凍結乾燥させて、実施例 5 2 (14.5 mg, 収率 10.5 %) を灰白色の固形物として得た。

【0497】

LCMS: R_t=2.028 分/ 10-80CD_3min_220&254.lcm クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50mm, 5um), MS (ESI) m/z=584.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.62 (s, 1H), 9.43 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.08 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.14 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.41-6.31 (m, 3H), 5.77 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 4H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.72 (s, 6H).

実施例 5 3

(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0498】

10

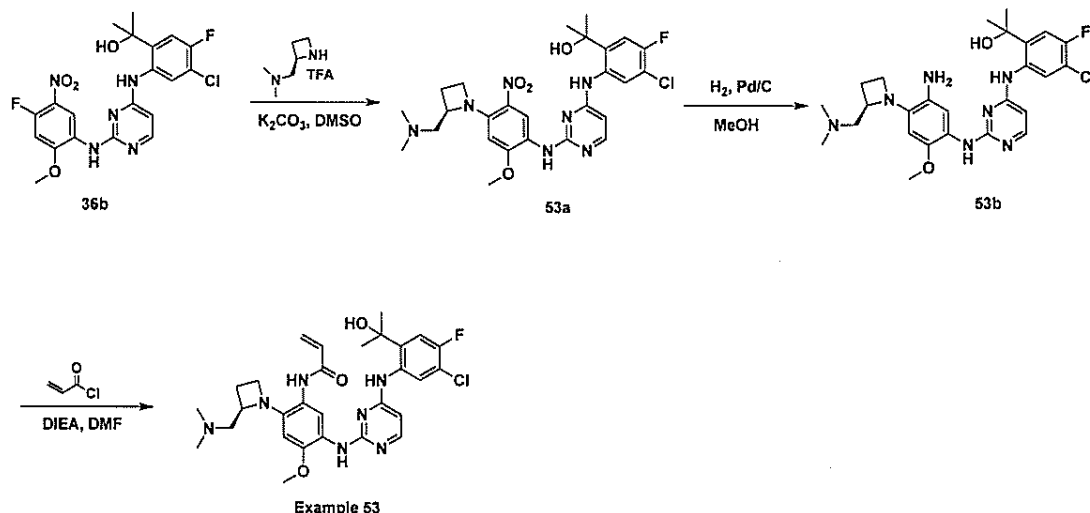
20

30

40

50

【化 6 3】



【 0 4 9 9 】

化合物 5 3 a の製造手順：

化合物 3 6 b (150 mg, 0.32 ミリモル) 及び K_2CO_3 (442 mg, 3.20 ミリモル) の DMSO (5 mL) 溶液へ (R) - 1 - (アゼチジン - 2 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミン TFA 塩 (986 mg, 3.20 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 85℃ で 4 時間攪拌すると、その間にその色は、薄黄色から深黄色へ変化した。この反応混合物を氷水 (50 mL) 中へ注ぐと、黄色の固形物が沈殿した。この固形物を濾過して、 CH_2Cl_2 (20 mL) で溶かしてから無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 5 3 a (150 mg, 収率 84%) を黄色の固形物として得た。

【 0 5 0 0 】

LCMS: $R_t = 0.692$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 559.9$ $[M+H]^+$.

化合物 5 3 b の製造手順：

化合物 5 3 a (150 mg, 0.27 ミリモル) の MeOH (5 mL) 溶液へ Pd/C (15 mg) を加えた。生じる混合物を H_2 で 3 回パージして脱気してから、水素バルーン (15 Psi) 下に 22~30℃ で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 5 3 b (100 mg, 収率 70%) を黒色の固形物として得た。

【 0 5 0 1 】

LCMS: $R_t = 0.663$ 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 530.0$ $[M+H]^+$.

実施例 5 3 の製造手順：

化合物 5 3 b (100 mg, 0.19 ミリモル) 及び DIEA (49 mg, 2.0 当量、0.38 ミリモル) の DMF (2.5 mL) 溶液へ DMF (0.5 mL) 中の塩化アクリロイル (17 mg, 0.19 ミリモル) を加えた。生じる混合物を氷水浴下に 0℃ で 30 分間攪拌した。この反応混合物を分取用 HPLC [カラム: Waters Xbridge 150 * 255 μm ; 条件: 36~66% B (A: 0.05% NH_3H_2O ; B: CH_3CN); 流速: 25 mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 5 3 (12.2 mg, 収率 11%) を白色の固形物として得た。

【 0 5 0 2 】

LCMS: $R_t = 1.378$ 分 / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 584.1$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 2.74$ 分 / 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3 μm).

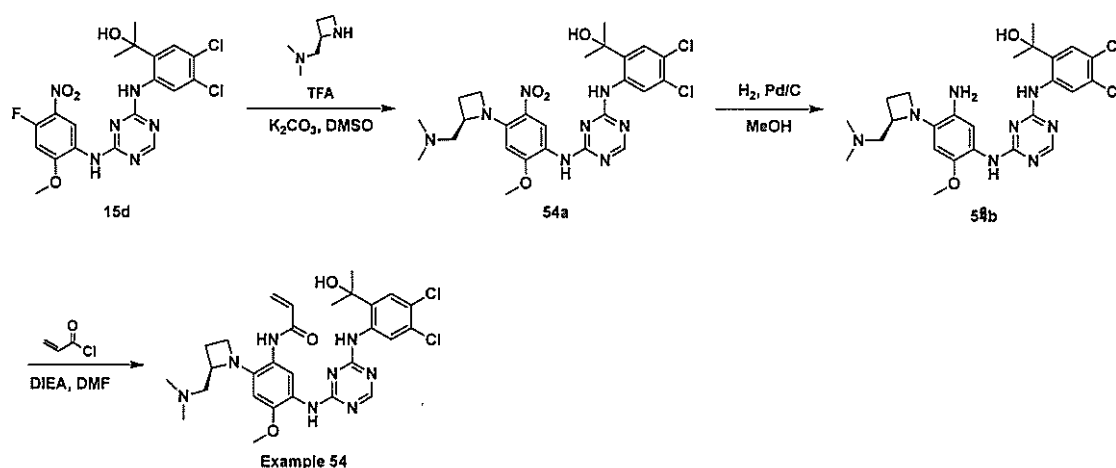
^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 9.41-9.33 (m, 2H), 8.95 (br s, 1H), 8.08 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.38 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.36-6.30 (m, 2H), 5.81-5.75 (m, 1H), 5.62-5.36 (m, 1H), 4.19 (br d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.56 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.65 (br dd, $J=5.6, 12.4$ Hz, 1H), 2.45 (br dd, $J=6.8, 12.8$ Hz, 1H), 2.37 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.71 (d, $J=2.8$ Hz, 6H).

実施例 5 4

(R) - N - (5 - (4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) - 2 - ((ジメチルアミノ) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メトキシフェニル) アクリルアミド

【0503】

【化64】



【0504】

この合成は、実施例 19 に類似した実験手順に従って、実施例 5 4 を薄白色の固形物として得た。

LCMS: $R_t = 4.386$ 分 / 10-80CD_7min_220&254.lcm; XBrige Shield RP18 2.1 * 50mm MS (ESI) $m/z = 601.3$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 3.72$ 分 / 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3 μ m).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.59-6.52 (m, 1H), 6.34-6.26 (m, 2H), 5.76-5.68 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (br s, 1H), 3.48 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.60 (br dd, $J=5.6, 12.8$ Hz, 1H), 2.45-2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.67 (br s, 6H).

実施例 5 5

N - (5 - (4 - (4, 5 - ジフルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) フェニルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) - 2 - ((R) - 2 - ((ジメチルアミノ) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メトキシフェニル) アクリルアミド

【0505】

10

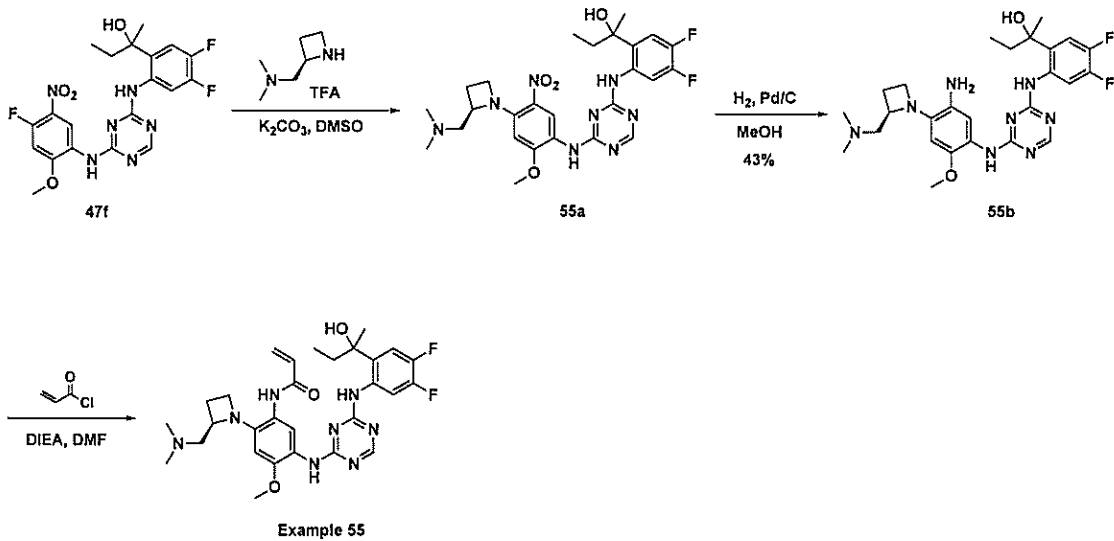
20

30

40

50

【化 6 5】



【 0 5 0 6】

この合成は、実施例 47 に類似した実験手順に従って、実施例 55 を白色の固形物として得た。

LCMS: $R_t = 1.741$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 583.1$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 3.49$ 分/ 10-80_CD_1.2ML クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50 mm 5 μ m).

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 10.70 (br s, 1H), 9.43 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.39-8.26 (m, 2H), 7.62-7.48 (m, 1H), 6.99 (dd, $J=8.8$ Hz, 12.4 Hz, 1H), 6.61 (br d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.40-6.26 (m, 2H), 5.80-5.74 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 2.65 (br dd, $J=5.6$ Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.49-2.32 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.16-1.91 (m, 3H), 1.66 (s, 3H), 0.86 (q, $J=7.6$ Hz, 3H).

実施例 56

N-((5-((4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((R)-2-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【 0 5 0 7】

10

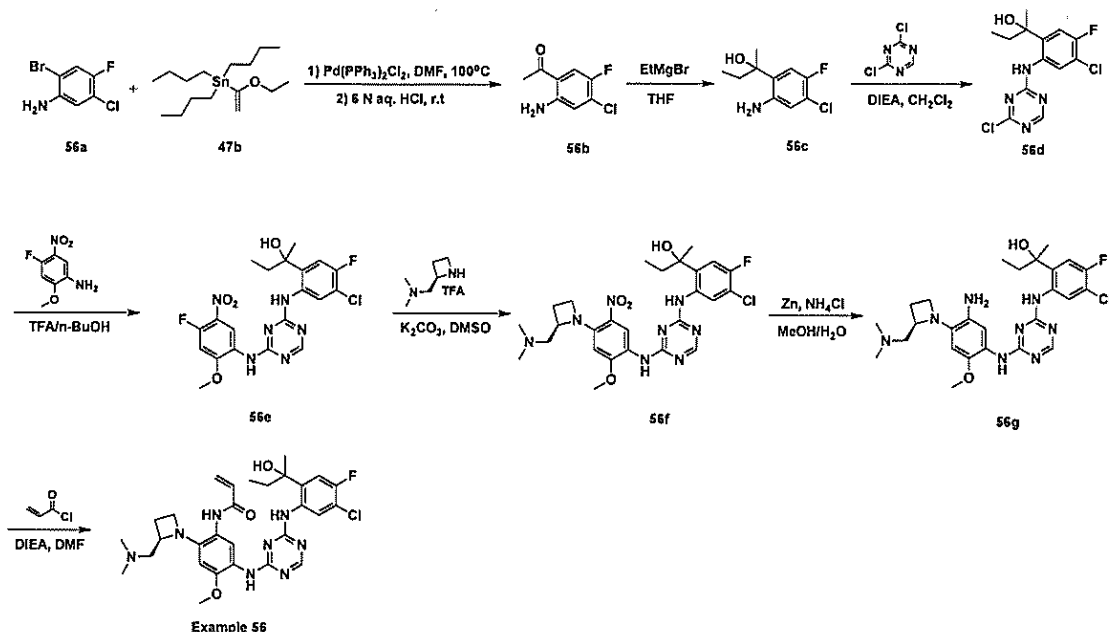
20

30

40

50

【化 6 6】



10

【0508】

化合物 56b の製造手順：

化合物 56a (5 g, 22.28 ミリモル) の DMF (50 mL) 溶液へ Pd (PPh₃)₂Cl₂ (1.0 g, 1.42 ミリモル) と化合物 47b (8.85 g, 24.5 ミリモル) を窒素下に加えた。この混合物を窒素下に 100℃ で 12 時間攪拌してから室温へ冷やし、この混合物へ HCl 水溶液 (6 M, 8 mL) を加えて 25℃ でさらに 3 時間攪拌した。この混合物を水 (250 mL) で希釈して、酢酸エチル (200 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (300 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE 中 0~10 (v/v) % EtOAc) によって精製して、化合物 56b (1.89 g, 収率 45%) を得た。

30

【0509】

LCMS: R_t = 2.071 分 / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 187.9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

化合物 56c の製造手順：

化合物 56b (1.69 g, 9.01 ミリモル) の THF (20 mL) 中の黄色溶液へ EtMgBr (12 mL, 36.03 ミリモル) を窒素下に 0℃ 滴下した。生じる混合物を 19~24℃ で 3 時間攪拌した。この混合物を NH₄Cl の飽和溶液 (100 mL) でクエンチして EtOAc (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を先のバッチと合わせて真空で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE 中 0~10% EtOAc) によって精製して、化合物 56c (1.1 g, 収率 50%) を黄色のオイルとして得た。

40

【0510】

LCMS: R_t = 1.429 分 / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 199.9 [M-H₂O+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.94 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

化合物 56d の製造手順：

化合物 56c (1.34 g, 6.16 ミリモル) のジクロロメタン (20 mL) 中の黄

50

色溶液へDIEA (1.59 g, 12.31ミリモル)と2,4-ジクロロ-1,3,5-トリアジン (1.02 g, 6.77ミリモル)を連続的に加えた。生じる黄色の溶液を21~29℃で2時間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE中0~10% EtOAc)によって精製して、化合物56d (1.28 g, 収率58%)を黄色の固形物として得た。

【0511】

LCMS: R_t = 0.922 分/ 5-95AB_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 330.7 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.35-10.03 (m, 1H), 8.62-8.44 (m, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.44 (br. s, 1H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

化合物56eの製造手順:

化合物56d (1.28 g, 3.87ミリモル)のn-BuOH/TFA (10 mL / 0.1 mL)中の混合物へ4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリン (720 mg, 3.87ミリモル)を加えた。この混合物を23~29℃で4時間攪拌すると、その間に灰色の固形物が析出した。この固形物を吸引濾過によって回収して高真空中で乾燥させて、化合物56e (1.07 g, 収率57.5%)を得た。

【0512】

LCMS: R_t = 0.984 分/ 5-95AB_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 481.1 $[M+H]^+$.

20

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.40 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.85-1.68 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

化合物56fの製造手順:

化合物56e (150 mg, 0.31ミリモル)のDMSO (3 mL)中の混合物へ K_2CO_3 (474 mg, 3.43ミリモル)と(R)-1-(アゼチジン-2-イル)-N,N-ジメチルメタンアミンTFA塩 (1.07 mg, 3.12ミリモル)を加えた。生じる混合物を85℃で1時間攪拌した。この反応混合物を先のバッチと合わせて氷水 (20 mL)中へ注いで、橙色の沈殿した固形物を吸引濾過によって回収して水 (10 mL)で洗浄してから真空中で乾燥させて、化合物56f (160 mg, 収率79%)を得た。

30

【0513】

LCMS: R_t = 2.003 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 575.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45-8.18 (m, 2H), 7.28 (br. s, 1H), 6.93 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.75 (br. s, 1H), 4.35 (br. s, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.50-2.23 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

化合物56gの製造手順:

化合物56f (160 mg, 0.28ミリモル)のメタノール/水 (5 mL / 1 mL)中の黄色溶液へ NH_4Cl (89 mg, 1.67ミリモル)とZn (90 mg, 1.39ミリモル)を加えた。生じる混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL)中へ注いで、ジクロロメタン/メタノール = 3 : 1 (v/v) (10 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させて真空中で濃縮して、化合物56g (150 mg, 収率98%)を黒色の固形物として得た。

40

【0514】

LCMS: R_t = 2.144 分/ 0-60AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 545.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (br. s, 1H), 8.30 (br. s, 1H), 8.21 (br. s, 1H), 7.78-7.37 (m, 2H), 6.93 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.21-4.09 (m,

50

1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.34-3.20 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 5H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 6H), 0.82-0.77 (m, 3H).

実施例 56 の製造手順：

化合物 56 g (150 mg, 0.27 ミリモル) の DMF (2 mL) 中の黒色溶液へ DIEA (71 mg, 0.55 ミリモル) に続いて、塩化アクリロイル (25 mg, 0.27 ミリモル) を 3 回加えて 0 °C で 1 時間攪拌した。この混合物を 3 滴の水でクエンチして、分取用 HPLC (カラム：Waters Xbridge 150 * 255 μm, 条件：41% ~ 61% B (A：水 / 10 mM NH₄HCO₃, B：CH₃CN), 流速：25 mL / 分) によって直接精製して、実施例 56 (31.9 mg, 収率 19.7%) を灰色の固形物として得て、11.6 mg を回収して、残る 20.3 mg のバッチを SFC 分離によってさらに精製した。

【0515】

LCMS: R_t = 1.709 分 / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 621.1 [M+Na]⁺.

HPLC: R_t = 3.65 分 / 10-80_CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5um).

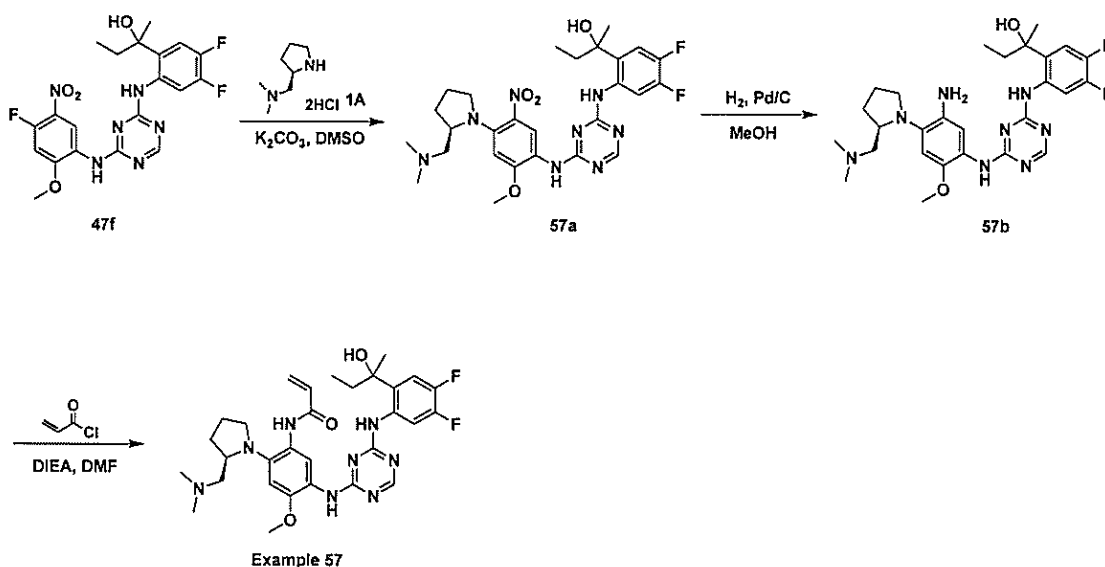
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.68 (br s, 1H), 9.41 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.61-8.25 (m, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 6.39 (br s, 2H), 5.80 (br s, 1H), 4.41-4.16 (m, 1H), 4.02-3.78 (m, 4H), 3.66-3.45 (m, 1H), 2.83-2.62 (m, 1H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.21-2.05 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 0.94-0.83 (m, 3H).

実施例 57

N-((5-((4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((R)-2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0516】

【化67】



【0517】

この合成は、実施例 47 に類似した実験手順に従って、実施例 57 を薄黄色の固形物として得た。

LCMS: $R_t = 1.928$ 分/ 10-80AB_4 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30 mm, MS (ESI) $m/z=597.1$ $[M+H]^+$).

HPLC: $R_t = 4.09$ 分/ 10-80_CD_1.2ML クロマトグラフィー(XBridge Shield RP 18 2.1*50 mm 5 μ m).

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 10.92 (br s, 1H), 10.14-9.97 (m, 1H), 9.95-9.80 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 7.68 (br d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=8.4$ Hz, 12.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.36 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 6.04-5.63 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.39-3.26 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.13-1.91 (m, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.68-1.63 (m, 2H), 0.94-0.84 (m Hz, 3H).

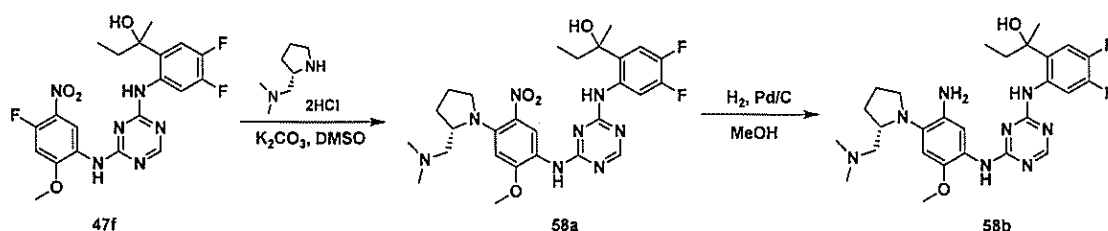
10

実施例 5 8

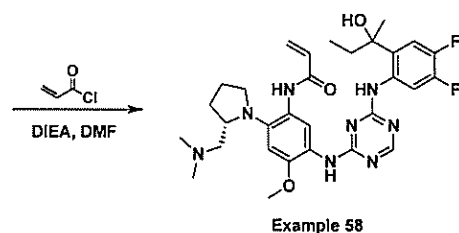
N-(5-(4-(4,5-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0518】

【化68】



20



30

【0519】

この合成は、実施例 4 7 に類似した実験手順に従って、実施例 5 8 を白色の固形物として得た。

LCMS: $R_t = 1.959$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z= 619.1$ $[M+Na]^+$.

HPLC: $R_t = 2.74$ 分/ 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー(Ultimate C18 3*50m m 3 μ m).

40

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 10.91 (br s, 1H), 10.24-9.80 (m, 2H), 8.48-8.33 (m, 2H), 7.68 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=8.8$, 12.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.36 (br d, $J=4.4$ Hz, 2H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.32 (br d, $J=10.8$ Hz, 2H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 7H), 2.14-1.86 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 0.89 (td, $J=7.6$, 12.0 Hz, 3H).

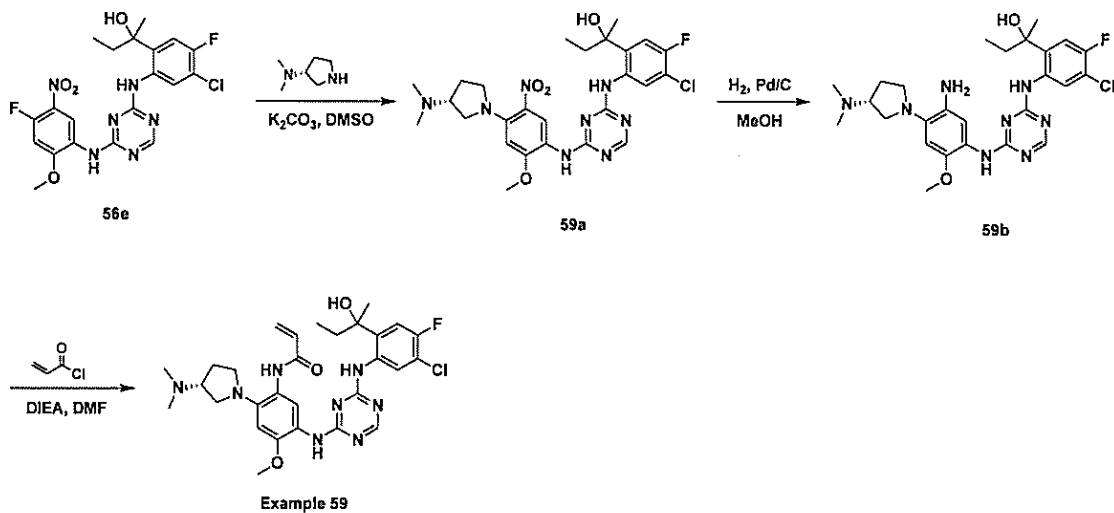
実施例 5 9

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0520】

50

【化 6 9】



【 0 5 2 1】

この合成は、実施例 5 6 に類似した実験手順に従って、実施例 5 9 を白色の固形物として得た。

LCMS: $R_t=1.713$ 分/ 10-80AB_4min_220&254. lcm クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z=599.1$ $[M+H]^+$.

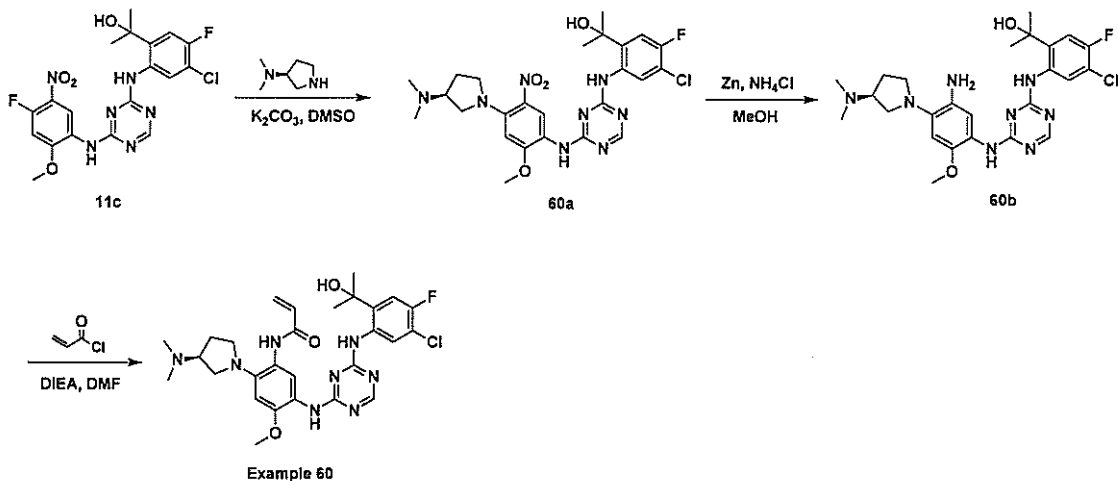
^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.78 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.01 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.48-6.29 (m, 2H), 5.86-5.76 (m, 1H), 5.62 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17-3.03 (m, 4H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 0.89 (dt, $J=3.2, 7.6$ Hz, 3H).

実施例 6 0

(S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【 0 5 2 2】

【化 7 0】



【 0 5 2 3】

この合成は、実施例 3 3 に類似した実験手順に従って、実施例 6 0 を白色の固形物とし

て得た。

LCMS: $R_t = 1.568$ 分 / 10-80AB_4min_220&254. lcm クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 585.2$ $[M+H]^+$.

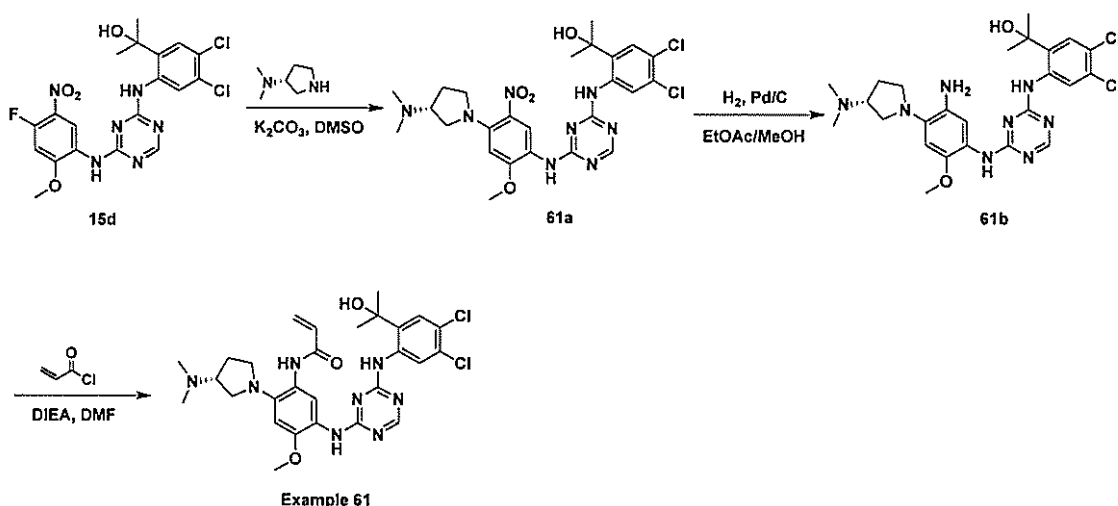
^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.51 (br s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.08 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.55-6.26 (m, 2H), 5.88 (br s, 1H), 5.79 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.20-2.99 (m, 4H), 2.90 (quin, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.75 (br s, 6H).

実施例 6 1

(R)-N-(5-(4-(4,5-ジクロロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0524】

【化71】



【0525】

この合成は、実施例 33 に類似した実験手順に従って、実施例 61 を白色の固形物として得た。

LCMS: $R_t = 2.535$ 分 / 0-60AB_4.0 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 601.1$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.71 (br s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.39-6.38 (m, 2H), 5.95-5.70 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.15-3.08 (m, 4H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.78 (s, 6H).

実施例 6 2

(R)-N-(5-(4-(4-クロロ-5-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0526】

10

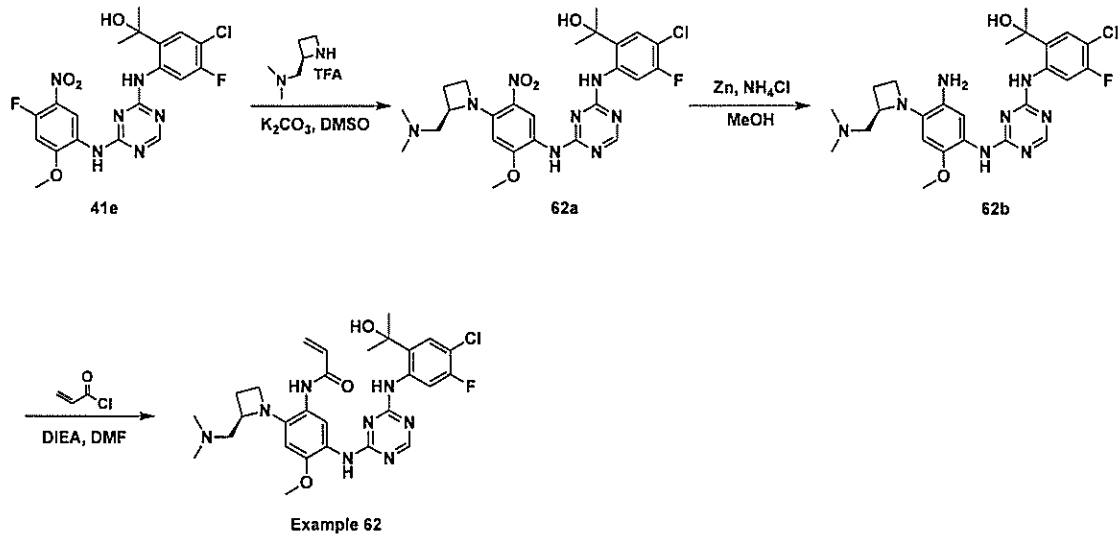
20

30

40

50

【化 7 2】



【 0 5 2 7 】

この合成は、実施例 4 1 に類似した実験手順に従って、実施例 6 2 を白色の固形物として得た。

LCMS: $R_t=1.493$ 分/ 10-80AB_3 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18, 2.1*30mm, 3 μ m), MS (ESI) $m/z=585.3$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=3.52$ 分/ 10-80_CD_1.2ml. met XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μ m.

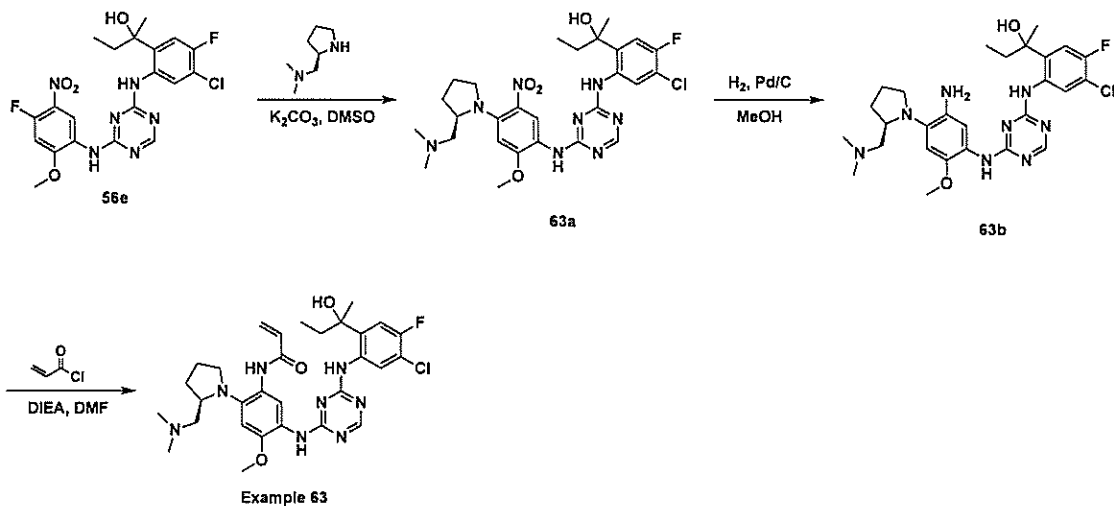
^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 10.66 (br s, 1H), 9.50-9.19 (m, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.50-8.28 (m, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.44-6.28 (m, 2H), 5.80 (br d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.29-4.17 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.58 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.18-2.00 (m, 1H), 1.75 (s, 6H).

実施例 6 3

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((R)-2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【 0 5 2 8 】

【化 7 3】



10

20

30

40

50

【0529】

この合成は、実施例56に類似した実験手順に従って、実施例63を白色の固形物として得た。

LCMS: R_t =1.870 分/ 10-80AB_4min_220&254. lcm クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z =613.1 $[M+H]^+$.

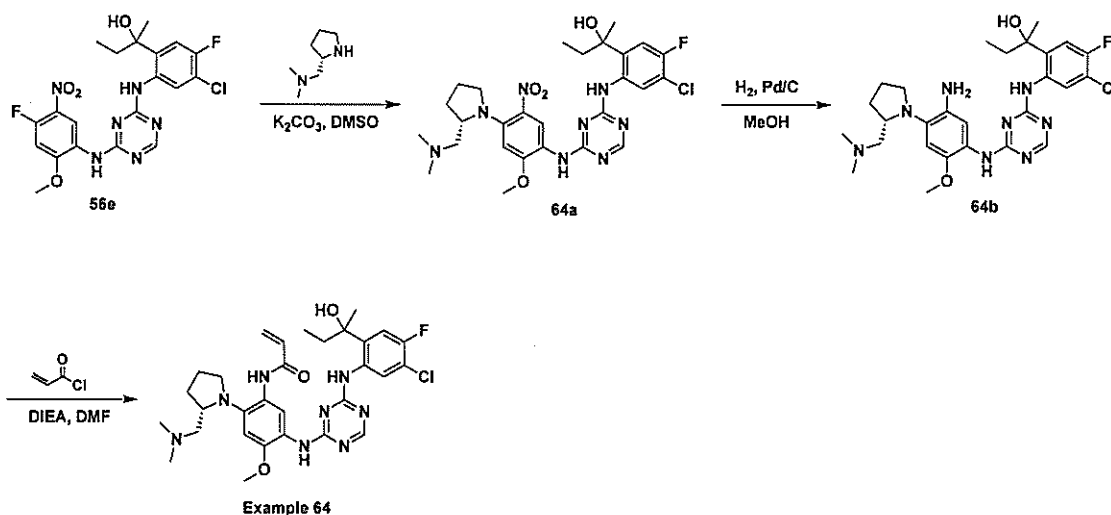
^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.86 (br s, 1H), 10.04 (d, J =27.6 Hz, 1H), 9.89 (br d, J =20.0 Hz, 1H), 8.53 (dd, J =2.8, 7.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.69 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J =10.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.35 (br s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 5.77 (t, J =5.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.39-3.24 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.37 (dd, J =7.8, 12.0 Hz, 1H), 2.23-2.16 (m, 7H), 2.13-1.88 (m, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.69-1.64 (m, 1H), 0.89 (td, J =7.4, 20.0 Hz, 3H).

実施例64

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0530】

【化74】



【0531】

この合成は、実施例56に類似した実験手順に従って、実施例64を淡黄色の固形物として得た。

LCMS: R_t = 1.473 分/ 10-80AB_3 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18, 2.1*30 mm, 3 μ m), MS (ESI) m/z =613.3 $[M+H]^+$.

HPLC: R_t = 4.27 分, 10-80_CD_1.2ml.met XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μ m.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.86 (br s, 1H), 10.15-9.97 (m, 1H), 9.93-9.79 (m, 1H), 8.53 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.36 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 5.91 (br s, 1H), 5.82-5.73 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.40-3.22 (m, 2H), 2.97 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 7H), 2.13-1.89 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 0.94-0.85 (m, 3H).

実施例65

(S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

10

20

30

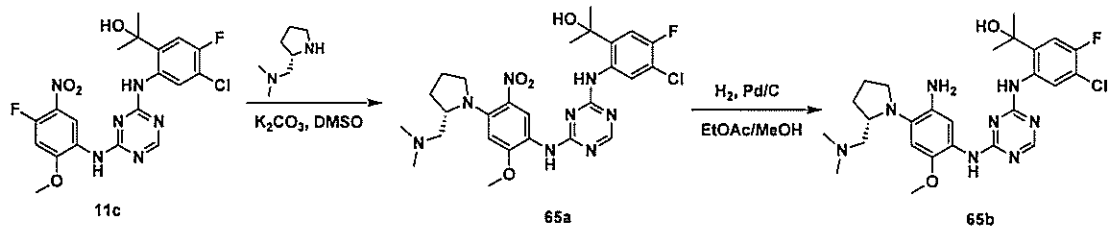
40

50

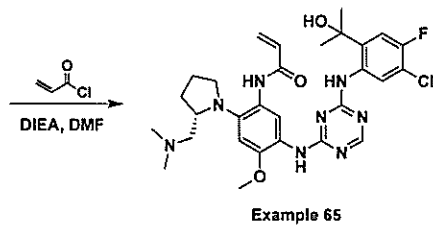
2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0532】

【化75】



10



20

【0533】

この合成は、実施例31に類似した実験手順に従って、実施例65を白色の固形物として得た。

LCMS: $R_t = 2.553$ 分/ 0-60AB_4.0 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 621.0$ [$M+Na$]⁺.

¹H NMR (CDCl₃ 400MHz) δ 10.60 (br s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 9.91 (br s, 1H), 8.48 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.10 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.45-6.29 (m, 2H), 6.11 (br s, 1H), 5.85-5.73 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38-3.25 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 7H), 2.16-1.91 (m, 4H), 1.77 (s, 6H).

30

実施例66

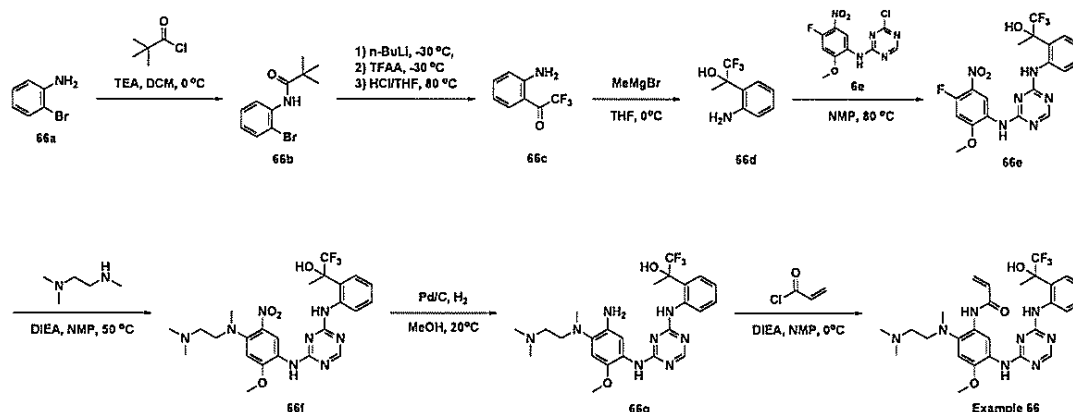
N-(2-((2-((ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシ-5-(4-(2-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド

【0534】

40

50

【化 7 6】



10

【0535】

化合物 66b の製造手順：

化合物 66a (5.0 g, 29 ミリモル) 及びトリエチルアミン (3.82 g, 38 ミリモル) の DCM (125 mL) 溶液に塩化ピバロイル (3.855 g, 32 ミリモル) を 0°C で加えた。生じる混合物を 20°C で 16 時間攪拌した。この反応混合物を水 (100 mL) で希釈して、有機相を分離した。水相を DCM (50 mL x 3) で抽出して、合わせた有機層を塩水 (200 mL x 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル中 10% ~ 30% (v/v) EtOAc でグラジエント溶出させるフラッシュシリカクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 66b (7.271 g, 収率 98%) を白色の固形物として得た。

20

【0536】

LCMS: R_t = 1.44 分 / 3 min クロマトグラフィー (3 min 5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7μm, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 257.2 [M+H]⁺.

30

化合物 66c の製造手順：

化合物 66b (2.0 g, 7.8 ミリモル) の THF (46 mL) 溶液へ n-BuLi (12 mL, ヘキサン中 1.6 M) を -30°C で加え、生じる混合物を -30°C で 1 時間攪拌した。TFAA (2.5 g, 12 ミリモル) を -30°C で加えてから、この混合物を 20°C でさらに 16 時間攪拌した。この混合物を 1 M HCl 溶液 (32 mL) でクエンチして、EA (20 mL x 5) で抽出した。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に濃縮した。この残渣を濃 HCl (20 mL) と THF (20 mL) で処理してから、生じる混合物を 80°C で 16 時間加熱した。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL) で希釈し、EA (50 mL x 5) で抽出した。合わせた有機物を塩水 (200 mL x 1) で洗浄して減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル中 0% ~ 30% EtOAc のグラジエントで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 66c (863 mg, 収率 58%) を褐色のオイルとして得た。

40

【0537】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.4 (br s, 2H) 6.7-6.8 (m, 2H) 7.3-7.4 (m, 1H) 7.7-7.8 (m, 1H).

化合物 66d の製造手順：

化合物 66c (850 mg, 4.5 ミリモル) の THF (17 mL) 溶液へ臭化メチルマグネシウム (7.48 mL, THF 中 3 M) を 0°C で加えた。生じる反応物を 20°C で 1 時間攪拌した。この反応物を飽和 NH₄Cl 溶液 (50 mL) でクエンチして、EA (

50

50 mL x 3) で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル中10%~50% EtOAcのグラジエントで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物66d (342 mg, 収率21%) を褐色のオイルとして得た。

【0538】

LCMS: R_t = 1.16 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 206.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.7 (s, 3H) 5.5 (s, 2H) 6.5-6.5 (m, 1H) 6.6 (d, J =7.9, 1.3 Hz, 1H) 6.9 (s, 1H) 7.0-7.0 (m, 1H) 7.1 (d, J =8.2 Hz, 1H).

10

化合物66eの製造手順：

化合物6e (174 mg, 0.58ミリモル) 及び化合物66d (120 mg, 0.58ミリモル) のNMP (1 mL) 溶液を密封して、80°Cで40分間加熱した。この反応物を水 (50 mL) によって希釈して、EA (20 mL x 5) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル中30%~100% EtOAcのグラジエントで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物66e (235 mg, 収率85%) を褐色の固形物として得た。

【0539】

LCMS: R_t = 1.90 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C) MS (ESI) m/z = 469.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物66fの製造手順：

化合物66e (235 mg, 0.50ミリモル)、 N^1 , N^1 , N^2 -トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (72 mg, 0.70ミリモル)、及びDIEA (194 mg, 1.5ミリモル) のNMP (3.0 mL) 溶液を50°Cで80分間加熱した。この反応混合物を水 (100 mL) で希釈してEA (20 mL x 5) で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させた。残渣をDCM中0%~10% MeOHのグラジエントで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物66f (191 mg, 収率69%) を淡褐色の固形物として得た。

20

30

【0540】

LCMS: R_t = 1.28 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 551.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物66gの製造手順：

化合物66f (95 mg, 0.17ミリモル) のMeOH (10 mL) 溶液へパラジウム担持カーボン (37 mg) を加えた。生じる反応物を水素雰囲気下に20°Cで30分間攪拌した。この混合物を濾過して、濾液を減圧下に蒸発させて、化合物66 (90 mg, 粗製) を淡褐色の固形物として得た。

40

【0541】

LCMS: R_t = 1.19 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 521.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例66の製造手順：

化合物66g (90 mg, 0.17ミリモル) 及びDIEA (67 mg, 0.52ミリモル) のNMP (3 mL) 溶液へ塩化アクリロイル (21 mg, 0.23ミリモル) のNMP (0.5 mL) 溶液を0°Cで加えた。この反応混合物を0°Cで30分間攪拌した。次いで、この溶液を水 (0.02% アンモニア) 中0%~60% MeCNのグラジエント

50

で溶出させるC18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を凍結乾燥させて、実施例66(23mg, 収率23%)を淡黄色の固形物として得た。

【0542】

LCMS: R_t = 1.24 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 575.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.8 (br s, 3H) 2.2 (s, 6H) 2.3 (br t, J = 5.7 Hz, 2H) 2.7 (s, 3H) 2.9 (br d, J = 5.0 Hz, 2H) 3.8 (s, 3H) 5.7 (br d, J = 10.7 Hz, 1H) 6.2 (br d, J = 17.3 Hz, 1H) 6.4 (br dd, J = 16.7, 10.1 Hz, 1H) 7.0 (s, 2H) 7.0-7.3 (m, 1H) 7.3-7.4 (m, 1H) 8.4 (s, 1H) 8.2 (s, 1H) 8.2-8.4 (m, 1H) 8.9 (br s, 1H) 10.1 (br s, 1H).

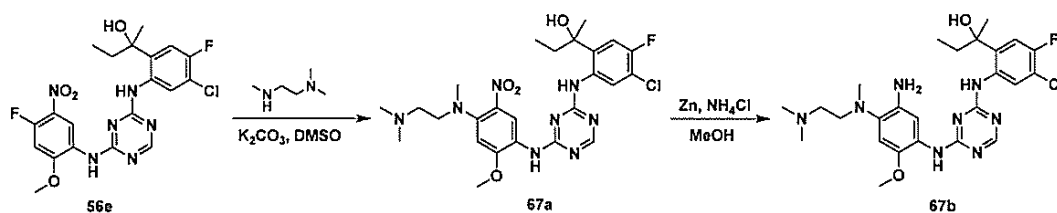
10

実施例67

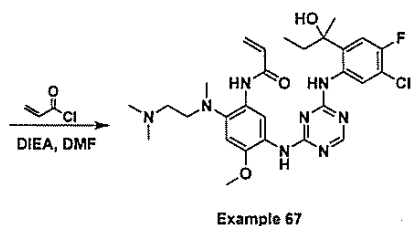
N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0543】

【化77】



20



30

【0544】

この合成は、実施例56に類似した実験手順に従って、実施例67を白色の固形物として得た。

LCMS: R_t = 1.585 分 / 10-80AB_3 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18, 2.1*30 mm), MS (ESI) m/z = 609.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HPLC: R_t = 3.45 10-80AB_1.2ml.met (Ultimate C18 3*50 mm 3 μm).

40

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 10.84 (br s, 1H), 10.42 (br s, 1H), 9.94 (br s, 1H), 8.52 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.42-6.29 (m, 2H), 5.97 (br s, 1H), 5.82-5.72 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 8H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 0.88 (br t, J = 7.6 Hz, 3H).

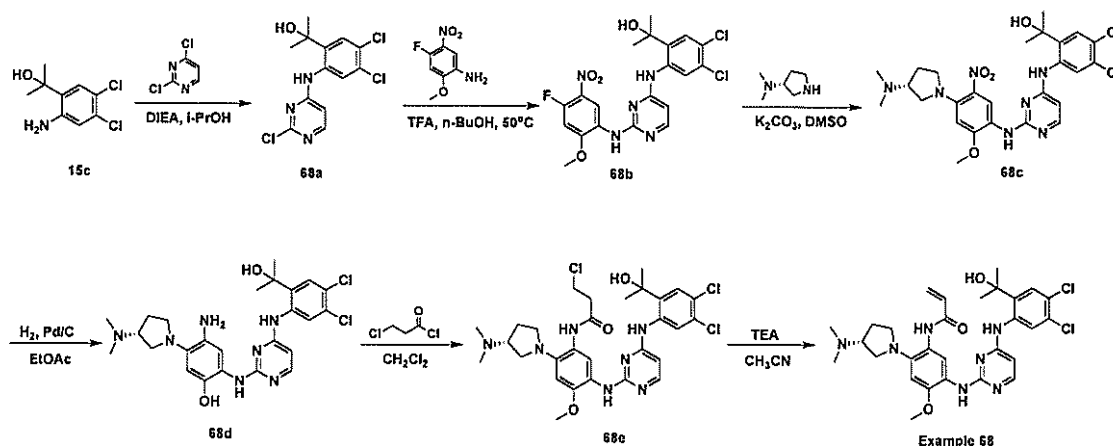
実施例68

(R)-N-(5-(4-(4,5-ジクロロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0545】

50

【化 78】



10

【0546】

化合物 68a の製造手順：

化合物 15c (900mg, 4.09ミリモル) 及び DIEA (1.1g, 8.18ミリモル) のイソプロパノール (2mL) 溶液へ 2, 4-ジクロロピリミジン (730mg, 4.90ミリモル) を加えた。生じる混合物を 90°C で 48 時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 25~35% EtOAc) によって精製して、化合物 68a (1.1g, 収率 81%) を白色の固形物として得た。

20

【0547】

LCMS: R_t = 0.883 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 331.8/333.8 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.74 (d, J=6.0 Hz, 1H), 1.58 (s, 6H).

化合物 68b の製造手順：

化合物 68a (1.1g, 3.31ミリモル) 及び 4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリン (616mg, 3.31ミリモル) の n-BuOH (10mL) 溶液へ TFA (0.1mL) を加えた。生じる混合物を 50°C で 12 時間撹拌した。この反応混合物を濾過して、濾過ケーキを減圧下に乾燥させて、化合物 68b (1.3g, 収率 81%) を白色の固形物として得た。

30

【0548】

LCMS: R_t = 0.807 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 482.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.53 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).

40

化合物 68c の製造手順：

化合物 68b (200mg, 0.41ミリモル) 及び K₂CO₃ (113mg, 0.82ミリモル) の DMSO (5mL) 溶液へ (R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン (56mg, 0.49ミリモル) を加えた。生じる混合物を 16~21°C で 12 時間撹拌すると、その間にその色は、薄黄色から深黄色へ変化した。この反応混合物を氷水 (50mL) 中へ注ぐと、黄色の固形物が析出した。この固形物を濾過によって回収して、CH₂Cl₂ (20mL) で溶かしてから無水 Na₂SO₄ で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 68c (200mg, 収率 85%) を黄色の固形物として得た。

【0549】

LCMS: R_t = 0.867 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK

50

RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 576.0 [M+H]^+$.

化合物 68d の製造手順：

化合物 68c (200mg, 0.35ミリモル) の EtOAc (5mL) 溶液へ Pd/C (40mg) を加えた。生じる混合物を H_2 で 3 回パージして脱気してから、 H_2 バルーン (15Psi) 下に 12~17℃ で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 68d (150mg, 収率 78%) を黄色の固形物として得た。

【0550】

LCMS: $R_t = 0.670$ 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 546.1 [M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.09 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.15 (br d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.05 (br d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.14 (br s, 1H), 1.90 (br s, 1H), 1.68 (s, 6H).

10

化合物 68e の製造手順：

化合物 68d (150mg, 0.27ミリモル) の CH_2Cl_2 (3mL) 溶液へ塩化 3-クロロプロパノイル (35mg, 0.27ミリモル) を氷水浴で加えた。生じる混合物を 5~10℃ で 5 分間攪拌すると、その間にその色は、褐色から黄色へ変化した。この反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ (5mL) 中へ注いで、 CH_2Cl_2 (15mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 10% MeOH) によって精製して、化合物 68e (90mg, 収率 52%) を白色の固形物として得た。

20

【0551】

LCMS: $R_t = 0.709$ 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 636.1/638.1 [M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.60-9.43 (m, 2H), 8.63-8.45 (m, 1H), 8.11 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.91 (br d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.10 (br s, 4H), 2.91 (br s, 2H), 2.33 (br s, 8H), 2.06 (s, 1H), 1.77-1.70 (m, 6H).

実施例 68 の製造手順：

化合物 68e (90mg, 0.14ミリモル) の CH_3CN (3mL) 溶液へ TEA (42mg, 0.42ミリモル) を加えた。生じる混合物を 80℃ で 18 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 5% MeOH) によって精製して、溶出液を減圧下に濃縮してから凍結乾燥させて、実施例 68 (33.1mg, 収率 31%) を淡黄色の固形物として得た。

30

【0552】

LCMS: $R_t = 1.589$ 分 / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 600.0 [M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 2.42$ 分 / 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50 mm 3um).

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.57 (br d, $J=11.8$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.65 (br s, 1H), 6.37-6.27 (m, 2H), 5.71 (br d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.12 (br d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.39 (br s, 6H), 2.15 (br s, 2H), 1.66 (s, 6H).

40

実施例 69 / 実施例 70

N- (5- (4- (5-クロロ-4-フルオロ-2- ((R) -2-ヒドロキシブタン-2-イル) フェニルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ) -2- ((R) -3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル) -4-メトキシフェニル) アクリルアミドと

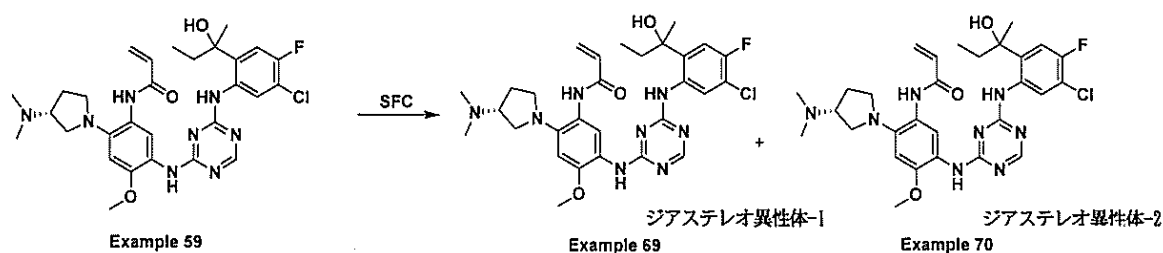
N- (5- (4- (5-クロロ-4-フルオロ-2- ((S) -2-ヒドロキシブタン-2-イル) フェニルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ) -2- ((

50

R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - メトキシフェニル) アクリルアミド

【0553】

【化79】



10

【0554】

実施例 59 (50 mg, 0.0835 ミリモル) を SFC によって分離して、実施例 69 (21.0 mg, 収率 42%) を白色の固形物として得て、実施例 70 (24.6 mg, 収率 49.2%) を白色の固形物として得た。

【0555】

実施例 69:

LCMS: $R_t = 1.840$ 分 / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 621.0$ $[M+Na]^+$.

20

HPLC: $R_t = 3.88$ 分 / 10-80_CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μ m).

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.79 (br s, 1H), 9.69 (br s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.53 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.01 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.37 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 5.70 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.41-3.24 (m, 2H), 3.18 (br s, 1H), 3.07 (dd, $J=6.4, 10.0$ Hz, 1H), 2.98 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.88 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

SFC: $R_t = 6.855$ 分 / AD-3_IPA(DEA)_5_40_2.5ML.

30

実施例 70:

LCMS: $R_t = 1.850$ 分 / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 599.0$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 3.85$ 分 / 10-80_CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μ m).

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.79 (br s, 1H), 9.68 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.52 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.01 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.37 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.45-3.31 (m, 2H), 3.25 (br s, 1H), 3.06 (dd, $J=6.6, 10.4$ Hz, 1H), 2.96 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.60 (br s, 6H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.87 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

40

SFC: $R_t = 7.292$ 分 / AD-3_IPA(DEA)_5_40_2.5ML.

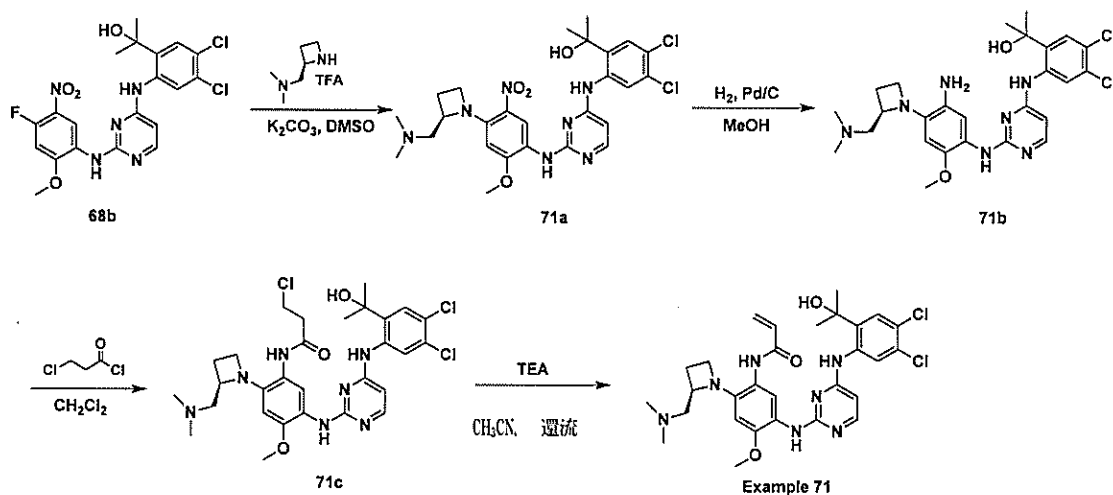
実施例 71

(R) - N - (5 - (4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イルアミノ) - 2 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メトキシフェニル) アクリルアミド

【0556】

50

【化 80】



【0557】

化合物 71a の製造手順：

化合物 68b (200mg, 0.42ミリモル) 及び K_2CO_3 (1.2g, 8.4ミリモル) の DMSO (5mL) 溶液へ (R)-1-(アゼチジン-2-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン TFA 塩 (887mg, 4.2ミリモル) を加えた。生じる混合物を 50℃で1時間攪拌した。この反応混合物を氷水浴下の H_2O (100mL) 中へ攪拌しながら滴下し、沈殿した固形物を濾過して、濾過ケーキを CH_2Cl_2 (45mL) で溶かしてから乾燥させて真空で濃縮して粗生成物を得て、これを MeOH/TFA/ H_2O (水中10%~100% MeOH) で溶出させるフラッシュ逆相 C-18 カラムクロマトグラフィーによってさらに精製して、化合物 71a (180mg, 収率74%) を黄色の固形物として得た。

【0558】

LCMS: $R_t = 0.710$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30 mm), MS (ESI) $m/z = 576.1$ [$M+H$] $^+$.

化合物 71b の製造手順：

71a (180mg, 0.31ミリモル) の MeOH (10mL) 溶液へ Pd/C (40mg) を加えた。生じる混合物を H_2 で3回パージして脱気してから、 H_2 バルーン (15Psi) 下に 15~21℃で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を減圧下に濃縮して、化合物 71b (140mg, 収率73%) を黒色の固形物として得た。

【0559】

LCMS: $R_t = 0.689$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30 mm), MS (ESI) $m/z = 546.1$ [$M+H$] $^+$.

化合物 71c の製造手順：

化合物 71b (110mg, 0.2ミリモル) の CH_2Cl_2 (3mL) 溶液へ塩化3-クロロプロパノイル (26mg, 0.2ミリモル) を氷水浴下に加えた。生じる混合物を 5~10℃で45分間攪拌すると、その間にその色は、黒色から褐色へ変化した。この反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ (5mL) 中へ注ぎ、 CH_2Cl_2 (15mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (10mL x 2) と塩水 (10mL) で連続的に洗浄し、乾燥させて真空で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 0~5% MeOH) によって精製して、化合物 71c (50mg, 収率39%) を褐色の固形物として得た。

【0560】

LCMS: $R_t = 0.883$ 分/ 10-80AB_2 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 636.1$ [$M+H$] $^+$.

実施例 71 の製造手順：

化合物 71c (50 mg, 0.078 ミリモル) の CH_3CN (5 mL) 溶液へ Et_3N (32 mg, 0.31 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 80°C で時間 12 攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮して粗製物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 0~5% MeOH) によって精製してから乾燥させて凍結乾燥させて、実施例 71 (24.1 mg, 収率 51%) を灰白色の固形物として得た。

【0561】

LCMS: $R_t = 1.648$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30 mm), MS (ESI) $m/z = 600.0$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

HPLC: $R_t = 2.42$ 分/ 10-80AB_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50 mm 3 μm).

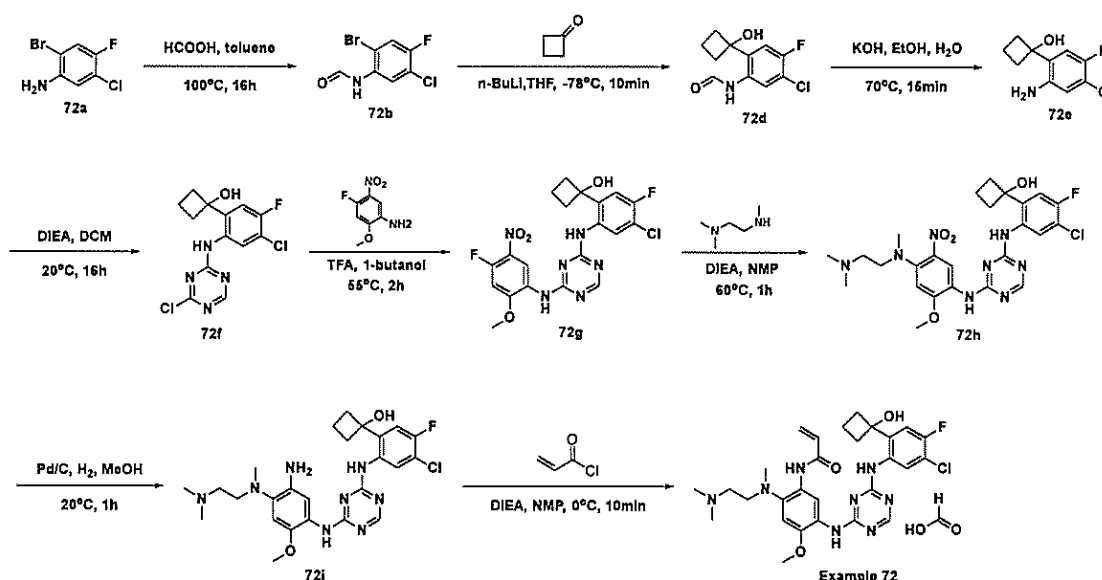
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.86-7.55 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.43-6.35 (m, 2H), 5.80 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.70-5.43 (m, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.75 (br s, 6H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 1.71 (s, 6H).

実施例 72

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド・ギ酸塩

【0562】

【化81】



(toluene: トルエン、1-butanol: 1-ブタノール)

【0563】

化合物 72b の製造手順：

化合物 72a (2.0 g, 9.0 ミリモル) のトルエン (15 mL) 中の混合物へギ酸 (1.0 g, 22 ミリモル) を加え、生じる混合物を 8 時間還流させた。この混合物を真空中で濃縮して、粗生成物をメタノール (10 mL) で洗浄してから濾過した。この固形物を真空中で乾燥させて、化合物 72b (1.6 g, 収率 71%) を白色の固形物として得た。

【0564】

LCMS: $R_t = 1.12$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 2$

52.0, 254.0 [M+H]⁺.

化合物 7 2 c の製造手順：

化合物 7 2 b (1.6 g, 6.3 ミリモル) の混合物へ n-BuLi (10 mL, ヘキサン中 1.6 M) を窒素雰囲気下に -78℃ で 3 分以内に加えて、シクロブタノン (1 g, 14 ミリモル) を続けた。生じる混合物を窒素雰囲気下に -78℃ で 10 分間攪拌した。この混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) によってクエンチして、EtOAc (50 mL) で抽出した。この有機層を真空で濃縮して、化合物 2 c (500 mg, 収率 32%) を黄色のオイルとして得た。

【0565】

LCMS: R_t = 1.06 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (0.02% F A), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7μm, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) m/z = 26.0 [M+H]⁺.

10

化合物 7 2 d の製造手順：

化合物 7 2 c (500 mg, 2.1 ミリモル) のエタノール (3 mL) 中の混合物へ水酸化カリウム (200 mg, 3.6 ミリモル) と水 (2 mL) を加え、生じる混合物を窒素雰囲気下に 70℃ で 15 分間加熱した。この混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) で希釈して、EtOAc (50 mL) で抽出した。この有機層を真空で濃縮し、残渣を水 (0.02% F A) 中 5%~60% MeCN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 7 2 d (320 mg, 収率 72%) を黄色の固形物として得た。

20

【0566】

LCMS: R_t = 1.12 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (0.02% F A), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7μm, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) m/z = 198.2 [M+H]⁺.

化合物 7 2 e の製造手順：

化合物 7 2 d (302 mg, 1.4 ミリモル) の DCM (5 mL) 中の混合物へ 2, 4-ジクロロ-1, 3, 5-トリアジン (300 mg, 2.0 ミリモル) と DIEA (300 mg, 2.3 ミリモル) を加え、生じる混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。次いで、この混合物を石油エーテル中 5%~50% EtOAc のグラジエントで溶出させるフラッシュシリカクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 7 2 e (350 mg, 収率 77%) を黄色の固形物として得た。

30

【0567】

LCMS: R_t = 1.39 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (0.02% F A), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7μm, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) m/z = 329.1 [M+H]⁺.

化合物 7 2 f の製造手順：

化合物 7 2 e (160 mg, 0.49 ミリモル) の 1-ブタノール (8 mL) 中の混合物へ 4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリン (80 mg, 0.54 ミリモル) と TFA (20 mg, 0.21 ミリモル) を加え、生じる混合物を 55℃ で 2 時間攪拌した。次いでこの混合物を水 (0.02% F A) 中 5%~70% MeCN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 7 2 f (150 mg, 収率 64%) を黄色の固形物として得た。

40

【0568】

LCMS: R_t = 1.40 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (0.02% F A), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7μm, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) m/z = 479.1 [M+H]⁺.

化合物 7 2 g の製造手順：

化合物 7 2 f (80 mg, 0.17 ミリモル) の NMP (5 mL) 中の混合物へ N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン (30 mg, 0.29 ミリモル) と DIEA (40 mg, 0.31 ミリモル) を加え、生じる混合物を 60℃ で 1 時間攪拌した。次いでこの混

50

合物を水（0.02% FA）中5%～60% MeCNのグラジエントで溶出させるC18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物72g（70mg，収率75%）を黄色の固形物として得た。

【0569】

LCMS: R_t = 1.00 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 560.2 [M+H]⁺.

化合物72hの製造手順：

化合物72g（70mg，0.13ミリモル）のメタノール（5mL）中の混合物へパラジウム担持カーボン（20mg）を加え、生じる混合物を水素雰囲気下に20°Cで1時間攪拌した。次いでこの混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して、化合物72h（50mg，収率76%）を白色の固形物として得た。

【0570】

LCMS: R_t = 0.92 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 531.3 [M+H]⁺.

実施例72の製造手順：

化合物72h（50mg，0.094ミリモル）のNMP（2mL）中の混合物へ塩化アクリロイル（10mg，0.11ミリモル）とDIEA（30mg，0.23ミリモル）を0°Cで加え、生じる溶液を0°Cで10分間攪拌した。この混合物を水（0.02% FA）中5%～60% MeCNのグラジエントで溶出させるC18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、ギ酸塩型の実施例72（28mg，収率51%）を白色の固形物として得た。

【0571】

LCMS: R_t = 0.97 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 585.3 [M+H]⁺.

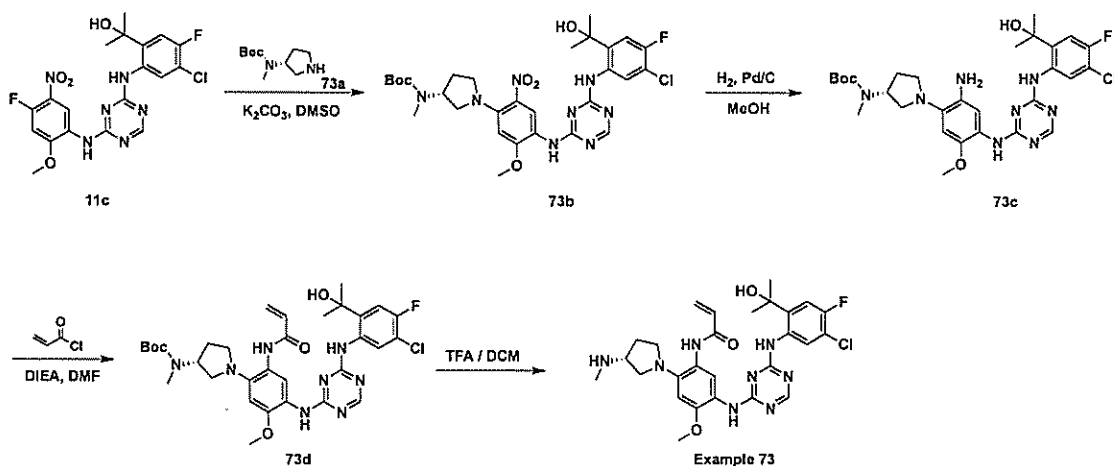
¹H NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.46 (br d, J=7.57 Hz, 1H) 1.83 (br s, 1H) 2.23-2.32 (m, 2H) 2.35-2.44 (m, 2H) 2.51-2.57 (m, 2H) 2.59 (s, 3H) 2.79 (s, 3H) 2.80 (s, 3H) 3.26-3.27 (m, 2H) 3.81 (s, 3H) 5.76 (br d, J=10.40 Hz, 1H) 6.25 (br d, J=17.34 Hz, 1H) 6.52 (br s, 1H) 6.64 (br dd, J=17.18, 10.25 Hz, 1H) 7.00 (br s, 1H) 7.40 (br s, 1H) 8.04 (br s, 1H) 8.26 (s, 1H) 8.81-9.22 (m, 2H) 9.24-9.51 (m, 2H).

実施例73

(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド

【0572】

【化 8 2】



10

【0573】

化合物 73b の製造手順：

化合物 11c (200mg, 0.428ミリモル)、化合物 73a (128.71mg, 0.642ミリモル)、及び K_2CO_3 (118.4mg, 0.856ミリモル) の DMSO (2mL) 溶液を 85℃で2時間攪拌した。この反応物を先のバッチと合わせて、氷水浴下の H_2O (20mL) 中へ攪拌しながら加え、沈殿した固形物を濾過して、濾過ケーキを CH_2Cl_2 (50mL) で溶かし、乾燥させて真空で濃縮して、化合物 73b (430mg, 収率 88.6%) を橙色の固形物として得た。

20

【0574】

LCMS: $R_t = 0.873$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 647.1 [M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 8.38 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.43-3.28 (m, 3H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.47 (s, 9H).

30

化合物 73c の製造手順：

化合物 73b (380mg, 0.587ミリモル) の MeOH (5mL) 溶液へ Pd/C (200mg) を加えた。生じる混合物を H_2 バルーン (15Psi) 下に 16~21℃で3時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を先のバッチと合わせて真空で濃縮して、化合物 73c (380mg, 収率 92.7%) を褐色の固形物として得た。

【0575】

LCMS: $R_t = 0.823$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 617.2 [M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (br s, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.87-7.33 (m, 2H), 7.09 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.91 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80-3.55 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.48 (s, 9H).

40

化合物 73d の製造手順：

化合物 73c (280.0mg, 0.453ミリモル) 及び DIEA (87.65mg, 0.679ミリモル) の DMF (2mL) 溶液へ塩化アクリロイル (41.07mg, 0.453ミリモル) を 0℃で滴下した。生じる混合物を 0℃で1時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (0.2mL) でクエンチし、これを先のバッチと合わせて C18-逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH と水) によって精製して、化合物 73d (114mg, 収率 27.6%) を得た。

【0576】

50

LCMS: $R_t = 0.868$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 671.3$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.55 (br s, 1H), 9.87 (br s, 1H), 8.72-8.51 (m, 1H), 8.49 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.10 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.39 (br s, 2H), 6.02-5.63 (m, 2H), 4.71 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.50 (s, 9H).

実施例 73 の製造手順:

化合物 73 d (94 mg, 0.146 ミリモル) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液へ TFA (1 mL) を 15 ~ 21 °C で加えた。次いで、生じる混合物をこの温度で 12 時間攪拌した。この反応物を先のバッチと合わせて分取用 HPLC (機器: BH カラム: Gemini 150 * 255 μm . 移動相 A: 0.05 (v/v) % 水酸化アンモニウム水溶液、移動相 B: CH_3CN 、流速: 25 mL/分、グラジエント時間: 7 分、プロファイル記述: 42% ~ 72%) によって精製して、実施例 73 (27.0 mg, 収率 27.8%) を白色の固形物として得た。

【0577】

LCMS: $R_t=1.317$ 分/ 10-80AB_4 min_220&254 クロマトグラフィー (A: Xtimate C18, 2.1*30mm, 3 μm ; B: XBridge Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) $m/z=571.2$ $[M+H]^+$.

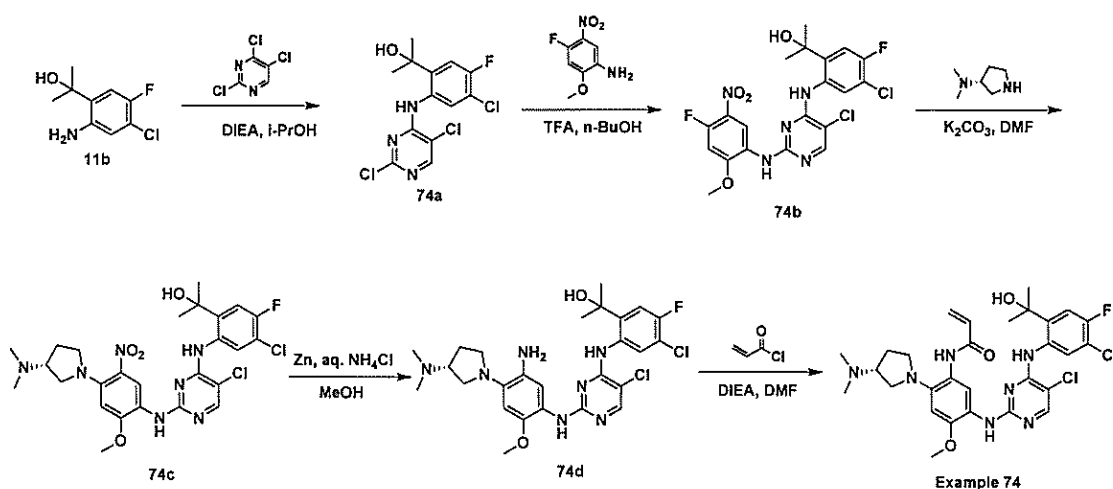
HPLC: $R_t=3.02$ 分/ 10-80_CD_1.2ml. met, XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μm . ^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.54 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.48 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.09 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.51-6.30 (m, 2H), 5.80 (br d, $J=11.4$ Hz, 1H), 6.04-5.68 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.98 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.76 (s, 6H).

実施例 74

(R)-N-(5-(5-クロロ-4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0578】

【化83】



【0579】

化合物 74 a の製造手順:

化合物 11 b (350 mg, 1.72 ミリモル)、2, 4, 5-トリクロロピリミジン (314.5 mg, 1.72 ミリモル)、及び DIEA (444 mg, 3.44 ミリモル) の i-PrOH (5 mL) 中の混合物を 80 °C で 5 時間攪拌した。この反応混合物を先

のバッチと合わせて真空で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0～10% EtOAc）によって2回精製して、化合物74a（580mg，収率84.6%）を灰白色の固形物として得た。

【0580】

LCMS: R_t = 0.870 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2 mm), MS (ESI) m/z = 351.8 [M+H]⁺.

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.09 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.77 (br s, 1H), 1.68 (s, 6H).

化合物74bの製造手順：

化合物74a（500mg，1.43ミリモル）、4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリン（345mg，1.85ミリモル）、及びTFA（350 μ L）のn-BuOH（3.5mL）中の混合物を100℃で5時間攪拌した。この反応物を先のバッチと合わせてから濾過し、濾過ケーキをn-BuOH（2mL）で洗浄して真空で乾燥させて、化合物74b（560mg，収率71.4%）を灰色の固形物として得た。

【0581】

LCMS: R_t = 0.836 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18 e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 500.1 [M+H]⁺.

化合物74cの製造手順：

化合物74b（150mg，0.3ミリモル）、(R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン（41.1mg，0.36ミリモル）、及びK₂CO₃（83.0mg，0.6ミリモル）のDMSO（2mL）中の混合物を80℃で5時間攪拌した（褐色の懸濁液）。この反応物を先のバッチと合わせて、H₂O（10mL）中へ加えると、その間に固形物が析出した。この固形物を濾過によって回収してH₂O（5mL）で洗浄し、高真空で乾燥させて、化合物74c（220mg，収率92.8%）を褐色の固形物として得た。

【0582】

LCMS: R_t = 0.709 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18 e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 594.1 [M+H]⁺.

化合物74dの製造手順：

化合物74c（180mg，0.3ミリモル）、Zn（98.4mg，1.5ミリモル）、及びNH₄Cl（81mg，1.5ミリモル）のMeOH/H₂O（5.0/2.0mL）中の混合物を80℃で3時間攪拌した（黒色の懸濁液）。この反応混合物を濾過して、濾過ケーキをCH₂Cl₂（20mL）とH₂O（5mL）で連続的に洗浄し、濾液をCH₂Cl₂（30mL x 3）で抽出した。合わせた有機層を塩水（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて真空で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（MeOH/CH₂Cl₂=10/1（v/v）で溶出させる）によって精製して、化合物74d（130mg，収率76.0%）を灰色の固形物として得た。

【0583】

LCMS: R_t = 0.708 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18 e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 564.1 [M+H]⁺.

実施例74の製造手順：

化合物74d（130mg，0.23ミリモル）及びDIEA（89.1mg，0.69ミリモル）のDMF（3mL）中の混合物へ塩化アクリロイル（31.0mg，0.34ミリモル）を氷水浴下に滴下した。この反応物を0～5℃で4時間攪拌した後で、この褐色の溶液をMeOH（0.05mL）でクエンチして、分取用HPLC [Xtimate C18 150*25mm*5 μ m、条件：44～74% B（A：0.04%アンモニア+10mM NH₄HCO₃、B：CH₃CN）；流速：30mL/分]によって直接精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例74（32.4mg，収率22.8%）を白色の固形物として得た。

10

20

30

40

50

【0584】

LCMS: $R_t = 2.266$ 分/ 0-60AB_4.0 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 618.0$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 5.68$ 分/ 0-60_CD_1.2ML クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5um).

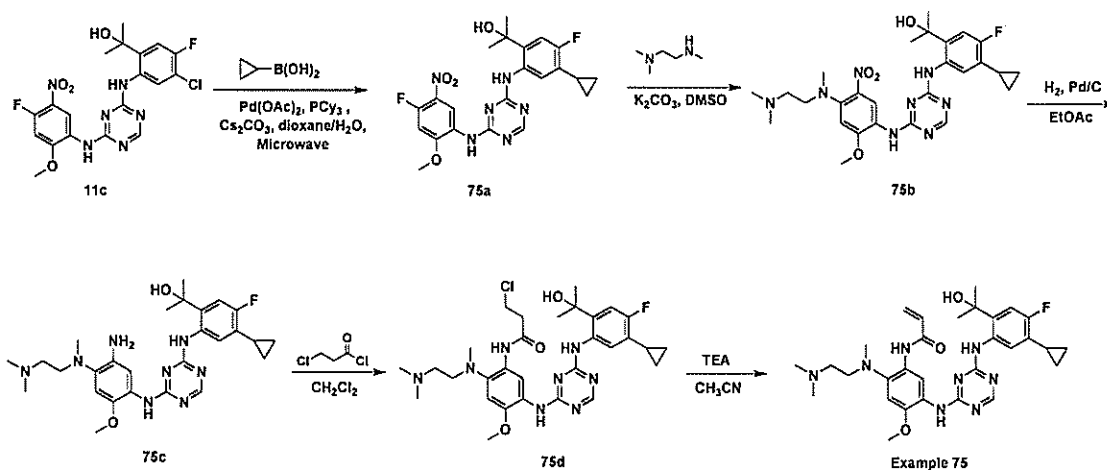
^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.46 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.87 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.40-6.20 (m, 2H), 5.72 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70-3.47 (m, 1H), 3.20-3.04 (m, 4H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.61 (d, $J=2.0$ Hz, 6H).

実施例 75

N-(5-(4-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0585】

【化84】



dioxane: ジオキサン、Microwave: マイクロ波

【0586】

化合物 75a の製造手順:

ジオキサン (10 mL) 及び H_2O (2 mL) 中の化合物 11c (500 mg, 1.07 ミリモル) の溶液へシクロプロピルボロン酸 (229 mg, 2.67 ミリモル)、 $Pd(OAc)_2$ (168 mg, 0.75 ミリモル)、 PCy_3 (420 mg, 1.50 ミリモル)、及び Cs_2CO_3 (1.1 g, 3.21 ミリモル) を加えた。生じる混合物を N_2 で 1 分間脱気して、マイクロ波下に $130^\circ C$ で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 2/1 (v/v)) によって精製して、化合物 75a (300 mg, 収率 59%) を褐色の固形物として得た。

【0587】

LCMS: $R_t = 0.878$ 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 473.1$ $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.55-8.28 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (br d, $J=13.6$ Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.97 (br d, $J=11.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.16 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.69-1.64 (m, 6H), 0.96 (br s, 2H), 0.73 (br s, 2H).

化合物 75b の製造手順：

化合物 75a (300mg, 0.64ミリモル) 及び K_2CO_3 (177mg, 1.28ミリモル) の DMSO (5mL) 溶液へ N^1, N^1, N^2 -トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (79mg, 0.77ミリモル) を加えた。生じる混合物を 14~23℃で4時間攪拌すると、その間にその色は、褐色から深黄色へ変化した。この反応混合物を EtOAc (20mL) で希釈して水 (30mL) で洗浄した。この有機層を乾燥させて減圧下に濃縮して粗製物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 5% MeOH) によって精製して、化合物 75b (200mg, 収率 56%) を黄色の固形物として得た。

【0588】

LCMS: R_t = 0.760 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 555.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.47-8.93 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.86-7.51 (m, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04-6.88 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.28 (br t, J =7.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (br t, J =7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 7H), 1.73-1.65 (m, 6H), 1.00-0.90 (m, 4H).

化合物 75c の製造手順：

化合物 75b (200mg, 0.36ミリモル) の EtOAc (10mL) 溶液へ Pd/C (40mg) を加えた。生じる混合物を H_2 で3回パージして脱気してから、 H_2 バルーン (15Psi) 下に 12~21℃で12時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 75c (160mg, 収率 85%) を淡黄色の固形物として得た。

【0589】

LCMS: R_t = 1.799 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 525.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.06-6.90 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 3H), 2.43 (br s, 2H), 2.29 (br s, 6H), 2.10 (br s, 1H), 1.67 (s, 6H), 0.96 (br s, 2H), 0.77 (br s, 2H).

化合物 75d の製造手順：

化合物 75c (160mg, 0.30ミリモル) の CH_2Cl_2 (5mL) 溶液へ化合物：塩化3-クロロプロパノイル (42mg, 0.33ミリモル) を氷水浴下に加えた。生じる混合物を 0~5℃で30分間攪拌すると、この間にほとんど溶けないオイルが析出した。この反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ (10mL) 中へ注いで 15~22℃で30分間攪拌してから、 CH_2Cl_2 (15mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 5% MeOH) によって精製して、化合物 75d (150mg, 収率 81%) を淡黄色の固形物として得た。

【0590】

LCMS: R_t = 0.751 分/ 5-95AB_1.5min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 615.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.31 (br s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.80 (br d, J =8.0 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.02-6.90 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.92 (t, J =6.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (t, J =6.8 Hz, 1H), 2.98 (br s, 3H), 2.80 (t, J =6.8 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.41 (br s, 8H), 1.74 (s, 6H), 1.03-0.94 (m, 2H), 0.82 (br d, J =6.0 Hz, 2H).

実施例 75 の製造手順：

化合物 75d (150mg, 0.24ミリモル) の CH_3CN (5mL) 溶液へ TEA (97mg, 4.0当量、0.96ミリモル) を加えた。生じる混合物を 80℃で12時間攪拌した。この反応混合物を分取用 HPLC [カラム：Waters Xbridge 150*25

10

20

30

40

50

5 μm ; 条件: 55~85% B (A: 0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$; B: CH_3CN); 流速: 25 mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 75 (51.6 mg, 収率 43%) を白色の固形物として得た。

【0591】

LCMS: $R_t = 1.867$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 579.0$ [$M+H$]⁺.

HPLC: $R_t = 3.29$ 分/ 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50 mm 3 μm).

¹H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 10.43 (br s, 2H), 9.98 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 6.96 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.44-6.28 (m, 2H), 6.05 (br s, 1H), 5.80-5.73 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.27 (s, 7H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.86-0.73 (m, 2H).

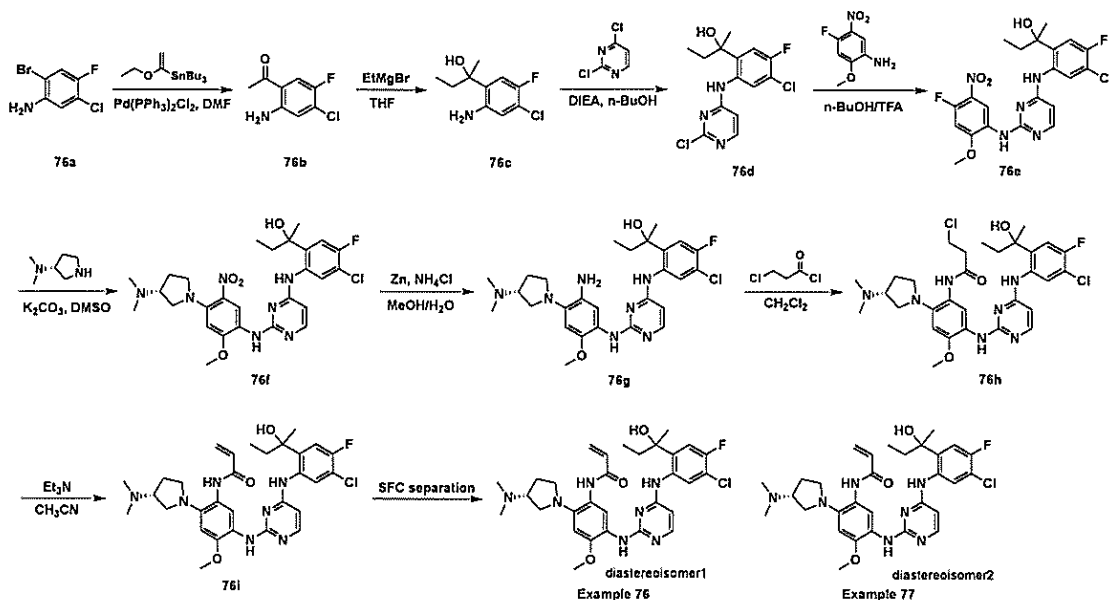
実施例 76 / 実施例 77

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-((R)-2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミドと

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-((S)-2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0592】

【化85】



SFC separation: SFC分離, diastereomer: ジアステレオ異性体

【0593】

化合物 76b の製造手順:

化合物 76a (5.0 g, 22.28 mmol) の DMF (50 mL) 溶液へビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (1.0 g, 1.42 mmol) とトリブチル(1-エトキシビニル)スズ (8.85 g, 24.51 mmol) を窒素下に加えた。生じる混合物を窒素下に 110°C で 12 時間攪拌した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を HCl 水溶液 (6M, 10 mL) で処理して、25°C でさらに 4 時間攪拌した。この混合物を水 (300 mL) 中へ注いで、酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出した。合

わせた有機層をKFの溶液(20%, 100mL x 2)と塩水(100mL)で連続的に洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮して黒色の粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(PE中0~5%酢酸エチル)によって精製して、化合物76b(1.7g, 収率40.6%)を黄色の固形物として得た。

【0594】

LCMS: R_t = 2.030 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー(Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 187.9 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

化合物76cの製造手順:

化合物76b(1.7g, 9.06ミリモル)のTHF(20mL)中の黄色溶液へEtMgBr(12mL, 36.25ミリモル)を窒素下に0℃で滴下した。生じる混合物を19~21℃で2時間攪拌した。この混合物をNH₄Clの飽和溶液(100mL)でクエンチして、EtOAc(50mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させて真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(PE中0~10(v/v)% EtOAc)によって精製して、化合物76c(1.2g, 収率60.8%)を黄色のオイルとして得た。

【0595】

LCMS: R_t = 0.758 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー(Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 199.8 $[M-H_2O+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.76 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.53 (br s, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

化合物76dの製造手順:

化合物76c(1.0g, 4.59ミリモル)のn-BuOH(15mL)中の淡黄色溶液へDIEA(1.19g, 9.19ミリモル)と2,4-ジクロロピリミジン(753mg, 5.05ミリモル)を加えた。生じる混合物を120℃で10時間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮して、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(PE中0~20% EtOAc)によって精製して、化合物76d(780mg, 収率51.5%)を淡黄色の固形物として得た。

【0596】

LCMS: R_t = 0.872 分/ 5-95AB_220&254 クロマトグラフィー(MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 330.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.18 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.56 (s, 3H), 0.76 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

化合物76eの製造手順:

化合物76d(700mg, 2.12ミリモル)のn-BuOH/TFA(5mL/0.05mL)中の混合物へ4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリン(415mg, 2.23ミリモル)を加えた。生じる混合物を50℃で3時間、そして80℃で3時間攪拌した。この混合物を25℃へ冷やすとその間に灰色の固形物が沈殿し、この固形物を吸引濾過によって回収してから真空中で乾燥させて、化合物76e(680mg, 収率62.9%)を灰色の固形物として得た。

【0597】

LCMS: R_t = 0.755 分/ 5-95AB_220&254 クロマトグラフィー(MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 480.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (br s, 1H), 8.60-8.47 (m, 1H), 8.08 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 6.47 (br. s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 0.67 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

化合物76fの製造手順:

化合物76e(160mg, 0.33ミリモル)のDMSO(3mL)中の橙色溶液へ

10

20

30

40

50

K_2CO_3 (92 mg, 0.67 ミリモル) と (R)-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミン (46 mg, 0.40 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 50℃ で 3 時間攪拌した。この混合物を氷水 (30 mL) 中へ注ぐと橙色の固形物が析出し、これを吸引濾過によって分離して真空中で乾燥させて、化合物 76 f (130 mg, 収率 68.6%*) を得た。

【0598】

LCMS: R_t = 0.674 分 / 5-95AB_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 574.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.06 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.22 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

化合物 76 g の製造手順：

化合物 76 f (200 mg, 0.36 ミリモル) のメタノール／水 (5 mL／1 mL) 中の混合物へ Zn (114 mg, 1.74 ミリモル) と NH_4Cl (186 mg, 3.48 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 90℃ で 1 時間攪拌した。この混合物を水 (30 mL) 中へ注いで、ジクロロメタン／メタノール (3／1, 20 mL x 4) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させて濃縮して、化合物 76 g (220 mg, 収率 95%) を黒色の固形物として得た。

【0599】

LCMS: R_t = 1.345 分 / 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 544.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.94 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 0.78 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

化合物 76 h の製造手順：

化合物 76 g (200 mg, 0.31 ミリモル) のジクロロメタン (5 mL) 中の褐色溶液へ塩化 3-クロロプロピオニル (40 mg, 0.31 ミリモル) を加えた。生じる混合物を氷浴下に 5～10℃ で 1 時間攪拌した。この混合物を重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (30 mL) でクエンチして、ジクロロメタン (10 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空中で濃縮して、化合物 76 h (200 mg, 収率 86%) を褐色のゴムとして得た。

【0600】

LCMS: R_t = 0.715 分 / 5-95AB_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 634.5 $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.31 (br. s, 1H), 8.49 (br. s, 1H), 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.01 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.84-3.75 (m, 5H), 3.12-2.92 (m, 4H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.19-1.17 (m, 3H).

化合物 76 i の製造手順：

化合物 76 h (200 mg, 0.27 ミリモル) の CH_3CN (5 mL) 中の褐色混合物へ Et_3N (81 mg, 0.80 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を分取用 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150*25, 5 μm , 条件: 42%～62% B (A: 水／10 mM NH_4HCO_3 , B: CH_3CN), 流速: 25 mL／分) によって精製してから凍結乾燥させて、化合物 76 i (73.

2 mg, 収率 44.7%) を黄色の固形物として得た。これを SFC 分離によってさらに精製した。

【0601】

LCMS: $R_t = 1.595$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 597.9$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 4.12$ 分/ 10-80_CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μ m).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.53 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.69-6.48 (m, 2H), 6.35-6.34 (m, 2H), 5.70 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.42 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28-2.84 (m, 5H), 2.44 (s, 6H), 2.23-2.09 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 0.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

キラル SFC: $R_t = 6.233$ 分 and 6.903 分/ IC-3_MeOH(DEA)_40_2.5ML.

実施例 76 及び実施例 77 の製造手順:

化合物 76 i (73.2 mg) を SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC 250 mm*30mm 5 μ m, 条件: 40% B (A: CO_2 , B: 0.1% アンモニア/メタノール), 流速: 60 mL/分) によって分離して、実施例 76 (13.5 mg, 収率 18.4%) と実施例 77 (18.2 mg, 収率 24.9%) を白色の固形物として得た。

【0602】

実施例 76:

LCMS: $R_t = 1.588$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 598.0$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 4.15$ 分/ 10-80_CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μ m).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.42-6.32 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.13-2.95 (m, 4H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

キラル SFC: $R_t = 6.292$ 分/ IC-3_MeOH(DEA)_40_2.5ML.

実施例 77:

LCMS: $R_t = 1.599$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 597.9$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 4.14$ 分/ 10-80_CD_1.2ml クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μ m).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.48-6.35 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.38 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.14-3.04 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

キラル SFC: $R_t = 6.980$ 分/ IC-3_MeOH(DEA)_40_2.5ML.

実施例 78

N-(5-(5-クロロ-4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0603】

10

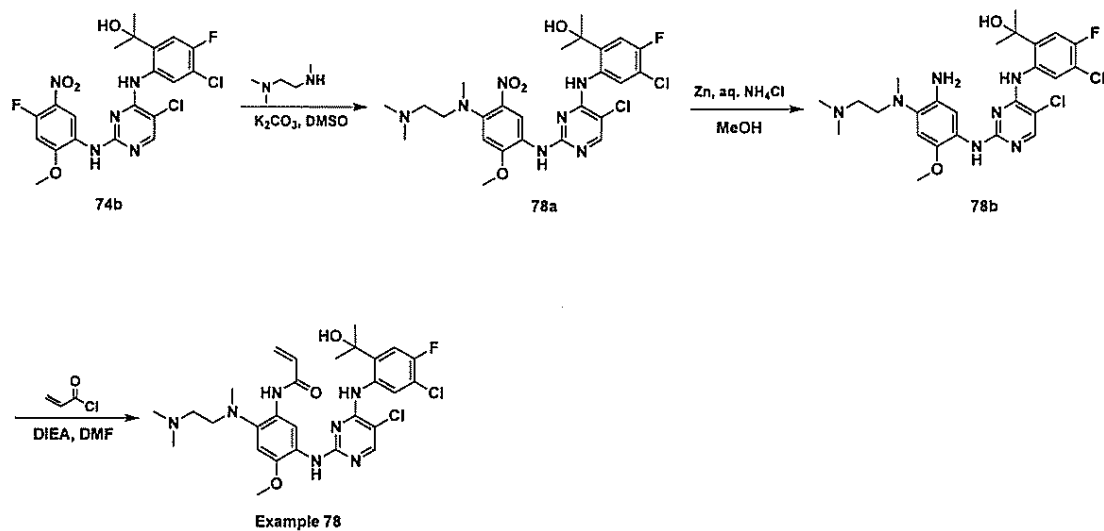
20

30

40

50

【化 8 6】



【 0 6 0 4】

この合成は、実施例 7 4 に類似した実験手順に従って、実施例 7 8 を白色の固形物として得た。

LCMS: $R_t = 1.336$ 分 / 10-80AB_3 min_220&254 クロマトグラフィー(Xtimate C 18, 2.1*30mm, 3um), MS (ESI) $m/z = 606.2$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 3.13$ 分 / 10-80_AB_1.2ml. met Ultimate C18 3*50mm 3um.

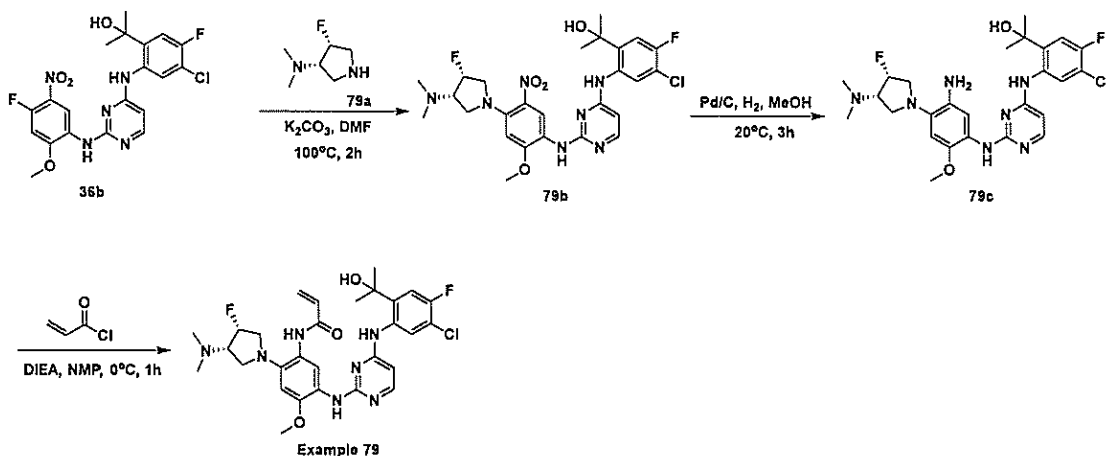
$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 10.15 (br s, 1H), 9.66 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.44 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.43-6.17 (m, 2H), 5.69 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78-3.66 (m, 1H), 2.88 (br s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 8H), 1.60 (s, 6H).

実施例 7 9

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【 0 6 0 5】

【化 8 7】



10

20

30

40

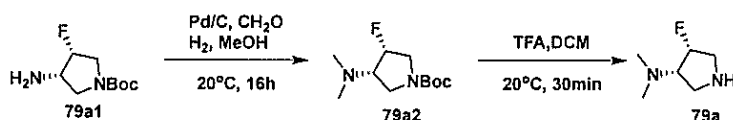
50

【0606】

化合物79aの製造手順：

【0607】

【化88】



10

【0608】

化合物79a1 (120mg, 0.59ミリモル) のメタノール (3mL) 中の混合物へパラジウム担持カーボン (40mg) とホルムアルデヒド (0.3mL, 37%水溶液) を加え、生じる混合物を水素雰囲気下に 20°C で16時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮して、化合物79a2 (120mg, 収率88%) を白色の固形物として得た。

【0609】

LCMS: $R_t = 1.10$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (0.02% F A), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 233.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

化合物79a2 (120mg, 0.52ミリモル) のDCM (1mL) 中の混合物へTFA (1mL) を加え、生じる混合物を 20°C で30分間攪拌した。次いでこの混合物を真空で濃縮して水 (2mL) で希釈した。この混合物を凍結乾燥させて、化合物79a (110mg, 収率86%) を白色の固形物 (TFA塩) として得た。

【0610】

LCMS: $R_t = 0.27$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (0.02% F A), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 133.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物79bの製造手順：

30

化合物79a (40mg, 0.30ミリモル) のDMF (3mL) 中の混合物へ化合物36b (100mg, 0.21ミリモル) と炭酸カリウム (90mg, 0.65ミリモル) を加え、生じる混合物を 100°C で2時間攪拌した。次いでこの混合物を水 (0.02% F A) 中5~50% CH_3CN のグラジエントで溶出させるC18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物79b (95mg, 収率77%) を橙色の固形物として得た。

【0611】

LCMS: $R_t = 0.64$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (0.02% F A), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 578.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

化合物79cの製造手順：

化合物79b (95mg, 0.16ミリモル) のメタノール (5mL) 中の混合物へパラジウム担持カーボン (30mg) を加え、生じる混合物を水素雰囲気下に 20°C で3時間攪拌した。次いでこの混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して、化合物79c (75mg, 収率83%) を白色の固形物として得た。

【0612】

LCMS: $R_t = 0.99$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (0.02% F A), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 548.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例79の製造手順：

50

化合物 79c (70mg, 0.13ミリモル) の NMP (2mL) 中の混合物へ塩化アクリロイル (12mg, 0.13ミリモル) と DIEA (40mg, 0.31ミリモル) を 0℃ で加え、生じる溶液を 0℃ で 1 時間攪拌した。この混合物を水 (6ミリモル/L NH_4HCO_3) 中 5%~60% CH_3CN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、実施例 79 (22mg, 収率 29%) を白色の固形物として得た。

【0613】

LCMS: $R_t = 1.31$ 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 602.3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

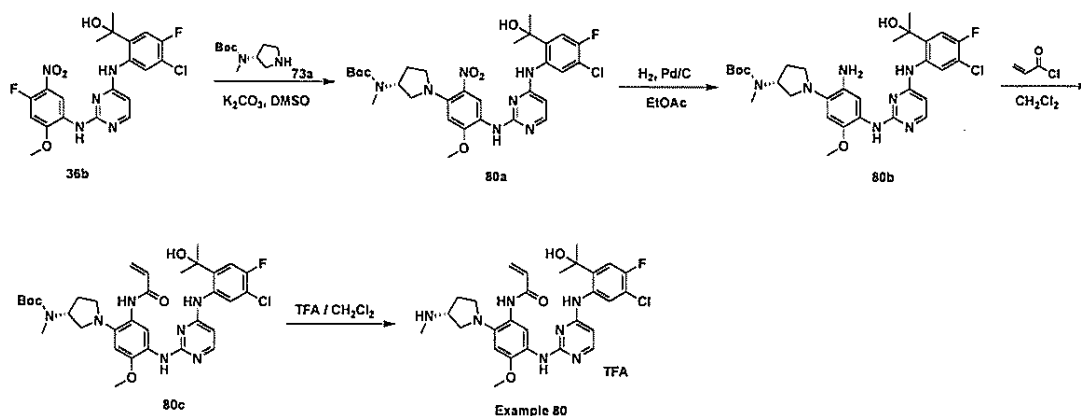
^1H NMR: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.49 (s, 6H) 2.24 (s, 6H) 2.53-2.65 (m, 1H) 3.21-3.33 (m, 2H) 3.41-3.45 (m, 1H) 3.64-3.78 (m, 1H) 3.80 (s, 3H) 5.17-5.35 (m, 1H) 5.68 (dd, $J=10.25, 1.73$ Hz, 1H) 6.05 (d, $J=5.67$ Hz, 1H) 6.12-6.23 (m, 2H) 6.39-6.55 (m, 2H) 7.29 (d, $J=11.03$ Hz, 1H) 7.47 (br s, 1H) 7.82 (br s, 1H) 7.95 (d, $J=5.67$ Hz, 1H) 8.14 (br d, $J=7.25$ Hz, 1H) 9.34 (s, 1H) 9.57 (s, 1H).

実施例 80

(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド・TFA塩

【0614】

【化89】



【0615】

化合物 80a の製造手順：

化合物 36b (300mg, 0.644ミリモル) 及び K_2CO_3 (178mg, 1.29ミリモル) の DMSO (3mL) 溶液へ化合物 73a (155mg, 0.644ミリモル) を加えた。生じる混合物を 85℃ で 2 時間攪拌すると、その間にその色は、薄黄色から深黄色へ変化した。この反応混合物を攪拌しながら氷水 (20mL) 中へ注ぐと、黄色の固形物が沈殿した。沈殿した固形物を濾過によって回収してから CH_2Cl_2 (50mL) 中に溶かし、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 80a (380mg, 収率 71%) を黄色の固形物として得た。

【0616】

LCMS: $R_t = 0.800$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 646.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

化合物 80b の製造手順：

化合物 80a (350mg, 0.542ミリモル) の EtOAc (5mL) 溶液へ Pd/C (200mg, 10%湿性) を加えた。生じる混合物を H_2 で 3 回パージして脱気し

てから、 H_2 バルーン (15 P s i) 下に 13 ~ 20 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 80b (300 mg, 収率 70%) を淡黄色の固形物として得た。

【0617】

LCMS: R_t = 0.758 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 616.2 [M+H]⁺.

化合物 80c の製造手順：

化合物 80b (300 mg, 0.377 ミリモル) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液へ塩化アクリロイル (47.9 mg, 0.377 ミリモル) を氷水浴下に滴下した。生じる混合物を 0 ~ 5 °C で 30 分間攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO_3 (5 mL) 中へ注いで、12 ~ 17 °C で 2 時間攪拌してから、 CH_2Cl_2 (5 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 8% MeOH) によって精製して、化合物 80c (200 mg, 収率 60%) を黄色の固形物として得た。

【0618】

LCMS: R_t = 0.825 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (Agilent Pursit 5 C18 20*2.0 mm), MS (ESI) m/z = 670.5 [M+H]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 9.68-9.56 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.08 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.32-6.26 (m, 2H), 5.74-5.65 (m, 1H), 4.68 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.63 (s, 8H), 1.40 (s, 9H).

実施例 80 の製造手順：

化合物 80c (200 mg, 2.12 ミリモル) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液へ TFA (1.57 g, 21.2 ミリモル) を 0 °C で加えた。この混合物を 18 ~ 22 °C で 6 時間攪拌した。この混合物を真空で濃縮して、粗生成物を褐色のオイルとして得て、これを分取用 HPLC (機器：BH カラム：Gemini 150 * 255 μm . 移動相 A：水中 0.05 (v/v) % 水酸化アンモニウム、移動相 B：DMF、流速：25 mL/分、グラジエント時間：7 分、プロファイル記述：42% ~ 72%) によって精製して、TFA 塩型の実施例 80 (90 mg, 収率 78%) を黄色の固形物として得た。

【0619】

LCMS: R_t = 1.455 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 570.1 [M+H]⁺.

HPLC: R_t = 2.15 分/ 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50 mm 3 μm).

¹H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (br s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 7.90 (br s, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.55 (dd, J = 10.4 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 6.28-6.01 (m, 2H), 5.76-5.70 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 4H), 3.39-3.25 (m, 3H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 3H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.47 (s, 6H).

実施例 81

N - (5 - (4 - (5 - クロロ - 4 - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル アミノ) - 5 - メトキシピリミジン - 2 - イル アミノ) - 2 - ((2 - (ジメチル アミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 4 - メトキシフェニル) アクリル アミド
【0620】

10

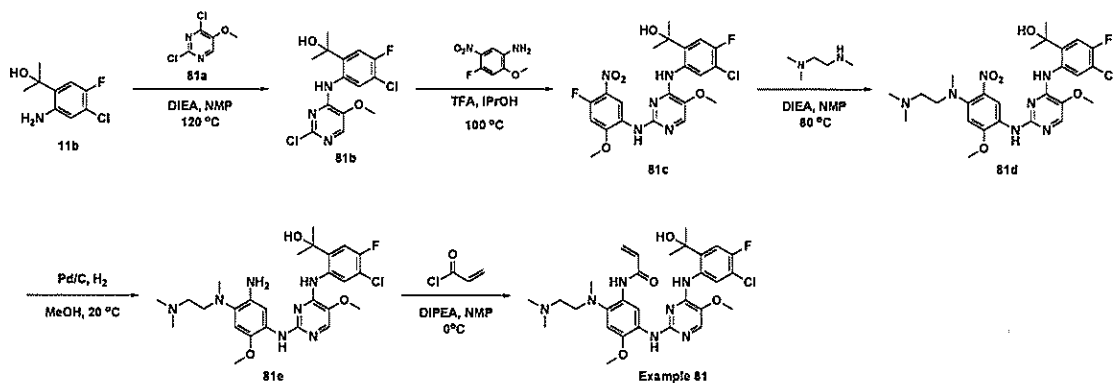
20

30

40

50

【化 9 0】



10

【0 6 2 1】

化合物 8 1 b の製造手順：

化合物 8 1 a (200 mg, 1.1 ミリモル)、化合物 1 1 b (240 mg, 1.2 ミリモル)、及び DIEA (434 mg, 3.4 ミリモル) の NMP (6 mL) 溶液を密封して、120 °C で 2 時間加熱した。この反応物を水 (100 mL) で希釈して、EA (20 mL x 5) で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濾液を減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル中 30% ~ 100% EtOAc のグラジエントで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 8 1 b (50 mg, 収率 13%) を淡黄色の固形物として得た。

20

【0 6 2 2】

LCMS: $R_t = 1.53$ 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40 °C) MS (ESI) $m/z = 346.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

^1H NMR: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.5 (s, 6H) 3.9 (s, 3H) 6.4 (s, 1H) 7.3 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H) 8.0 (s, 1H) 8.5 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H) 10.8 (s, 1H).

30

化合物 8 1 c の製造手順：

化合物 8 1 b (47 mg, 0.14 ミリモル)、4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリン (28 mg, 0.15 ミリモル)、及び TFA (15 mg, 0.136 ミリモル) のプロパン-2-オール (2.0 mL) 溶液を密封して、100 °C で 48 時間加熱した。この反応混合物を減圧下に蒸発させた。残渣を DCM 中 0% ~ 10% MeOH のグラジエントで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 8 1 c (67 mg, 収率 79%) を褐色の固形物として得た。

【0 6 2 3】

LCMS: $R_t = 1.20$ 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40 °C), MS (ESI) $m/z = 496.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

40

化合物 8 1 d の製造手順：

化合物 8 1 c (67 mg, 0.14 ミリモル)、 $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ -トリメチルエタン-1,2-ジアミン (28 mg, 0.27 ミリモル)、及び DIEA (52 mg, 0.41 ミリモル) の NMP (0.6 mL) 溶液を 80 °C で 2 時間加熱した。この反応混合物を水 (50 mL) で希釈して EA (10 mL x 5) で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濾液を減圧下に蒸発させた。残渣を DCM 中 0% ~ 10% MeOH のグラジエントで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 8 1 d (30 mg,

50

収率 38%) を褐色の固形物として得た。

【0624】

LCMS: $R_t = 1.46$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 578.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

化合物 81e の製造手順：

化合物 81d (30 mg, 0.050 ミリモル) の MeOH (5 mL) 溶液へパラジウム担持カーボン (11 mg) を加えた。この反応物を水素雰囲気下に 20°C で 30 分間撹拌した。生じる混合物を濾過して、濾液を減圧下に蒸発させて、化合物 81e (22 mg, 粗製) を淡褐色の固形物として得た。

【0625】

LCMS: $R_t = 1.22$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 548.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

実施例 81 の製造手順：

化合物 81e (22 mg, 0.04 ミリモル) 及び DIEA (16 mg, 0.12 ミリモル) の NMP (0.8 mL) 溶液へ塩化アクリロイル (21 mg, 0.23 ミリモル) の NMP (0.2 mL) 溶液を 0°C で加えた。この反応混合物を 0°C で 30 分間撹拌した。この溶液を水 (0.02% アンモニア) 中 0% ~ 80% MeCN のグラジエントで溶出させる C18 フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を凍結乾燥させて、実施例 81 (3.8 mg, 収率 16%) を灰白色の固形物として得た。

【0626】

LCMS: $R_t = 1.34$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3分-5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 602.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

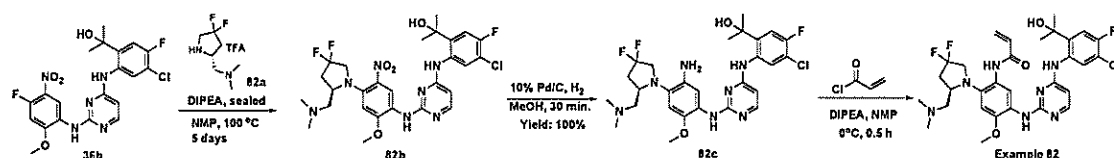
^1H NMR: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.5 (s, 6H) 2.2 (s, 6H) 2.3 (br t, $J=5.7$ Hz, 2H) 2.7 (s, 3H) 2.8 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H) 3.8 (s, 3H) 3.8 (s, 3H) 5.7-5.7 (m, 1H) 6.1 (dd, $J=16.9, 1.7$ Hz, 1H) 6.2 (s, 1H) 6.3 (dd, $J=16.9, 10.2$ Hz, 1H) 7.0 (s, 1H) 7.2 (d, $J=11.0$ Hz, 1H) 7.6 (s, 1H) 7.8 (s, 1H) 8.6 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 8.7 (s, 1H) 10.0 (s, 1H) 10.4 (s, 1H).

実施例 82

(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0627】

【化91】



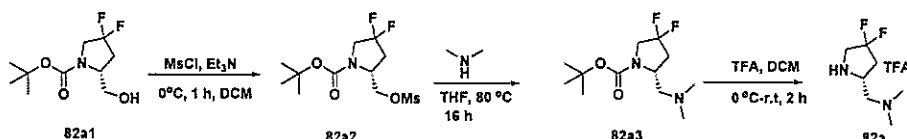
sealed: 密封

【0628】

化合物 82a の製造手順：

【0629】

【化92】



【0630】

化合物82a1 (250 mg, 1.054ミリモル) 及びTEA (213 mg, 2.108ミリモル) のDCM (5 mL) 中の攪拌溶液へ氷水浴による0°CでMsCl (127 mg, 1.106ミリモル、1.05当量) を2分にわたり滴下した。次いでこの反応混合物をこの温度で1時間攪拌した。次いでこの反応混合物を50 mLの飽和NaHCO₃溶液で希釈し、DCM (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (60 mL x 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させて、化合物82a2 (330 mg, 粗製) を褐色のオイルとして得た。

【0631】

LCMS: R_t = 1.21 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃, Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 216.1 [M-Boc]⁺.

化合物82a2 (330 mg, 1.05ミリモル) のTHF溶液へ40重量%のジメチルアミン水溶液 (3 mL) を加えた。生じる混合物を密封して、80°Cで16時間加熱した。この反応物を飽和NaHCO₃溶液 (50 mL) で希釈し、EA (20 mL x 3) で抽出し、塩水 (50 mL x 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させて、化合物82a3 (275 mg, 粗製) を褐色のオイルとして得た。

【0632】

LCMS: R_t = 0.64 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (0.02% F A, Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 208.7 [M-55]⁺.

化合物82a3 (275 mg, 1.04ミリモル) のDCM (3 mL) 中の攪拌溶液を氷水浴によって0°Cへ冷やした。次いで、この反応混合物中へTFAを滴下した。生じる混合物を攪拌して、室温までゆっくり2時間温めた。完了後、この反応溶液を減圧下に濃縮して、化合物82a (270 mg, 粗製) を褐色のオイルとして得た。

【0633】

LCMS: R_t = 0.25 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (0.02% F A, Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 165.1 [M+1]⁺.

化合物82bの製造手順：

化合物36b (152 mg, 0.270ミリモル)、化合物82a (106 mg, 0.404ミリモル)、及びDIPEA (105 mg, 0.810ミリモル) のNMP (2.5 mL) 溶液を密封して、100°Cで5日間加熱した。この反応混合物を100 mLの水で希釈し、EA (20 mL x 5) で抽出し、合わせた有機層を塩水 (100 mL x 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラム (MeOH / DCM = 0% ~ 10%) によって精製して、化合物82b (84 mg, 収率51%) を淡褐色の固形物として得た。

【0634】

LCMS: R_t = 1.63 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃, Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 610.1 [M+H]⁺.

化合物 82c の製造手順：

化合物 82b (84 mg, 0.138 ミリモル) の 7 mL の MeOH 溶液中へ 10% の Pd/C (29 mg, 0.028 ミリモル) を窒素下に加え、この反応物を水素の雰囲気下に室温で 30 分間攪拌した。この反応の完了後、生じる混合物をセライトに通して濾過して、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下に蒸発させて、化合物 82c (80 mg, 粗製) を淡褐色の固形物として得た。

【0635】

LCMS: $R_t = 1.51$ 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3 , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 580.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

実施例 82 の製造手順：

化合物 82c (54 mg, 0.093 ミリモル) 及び DIPEA (36 mg, 0.279 ミリモル) の NMP (2 mL) 溶液を氷水浴による 0°C で冷やして攪拌してから、この反応物へ塩化アクリロイル (8.4 mg, 0.093, 1.00 当量) の NMP (0.2 mL) 溶液を滴下した。この反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。次いで、この溶液を C18/40 G (MeCN / 水 = 0% ~ 80%, 水中 0.02% 水酸化アンモニウム溶液) によって精製して凍結乾燥させて、実施例 82 (8.50 mg, 収率 14%) を灰白色の固形物として得た。

【0636】

LCMS: $R_t = 1.56$ 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3 , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 634.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HPLC: $R_t = 10.203$ 分. (15分-5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3 , Agilent Eclipse Plus C18, 5 μm , 4.6*150mm, 30°C).

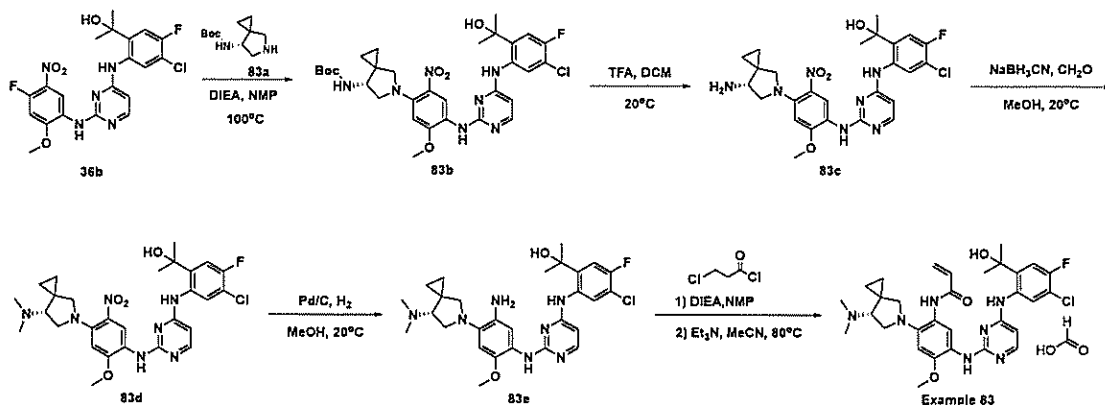
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.4 (s, 6H) 2.0 (s, 6H) 2.1-2.4 (m, 4H) 2.5-2.7 (m, 1H) 3.6-3.7 (m, 1H) 3.7 (s, 3H) 3.8 (br d, $J=6.3$ Hz, 1H) 5.6 (br d, $J=10.1$ Hz, 1H) 6.0-6.1 (m, 3H) 6.5 (br dd, $J=16.7, 10.4$ Hz, 1H) 6.8 (s, 1H) 7.2 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H) 7.8 (br s, 1H) 7.9 (br d, $J=5.7$ Hz, 1H) 8.1 (br d, $J=6.9$ Hz, 1H) 8.2 (s, 1H) 9.2 (s, 1H) 9.5 (br s, 1H).

実施例 83

(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(7-(ジメチルアミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド・ギ酸塩

【0637】

【化93】



【0638】

化合物83bの製造手順：

化合物36b（120mg，0.26ミリモル）のNMP（3mL）中の混合物へ化合物83a（55mg，0.26ミリモル）とDIEA（74mg，0.57ミリモル）を加えた。生じる混合物を100℃で2時間加熱した。この混合物を水（0.02% FA）中5%～70% CH₃CNのグラジエントで溶出させるC18－フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物83b（120mg，収率70%）を黄色の固形物として得た。

【0639】

LCMS: $R_t = 1.19$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 658.1$ [M+H]⁺.

10

化合物83cの製造手順：

化合物83b（120mg，0.18ミリモル）のDCM（1mL）中の混合物へTFA（1mL）を加えた。生じる混合物を20℃で30分間攪拌した。この混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液（50mL）とEtOAc（50mL）で希釈した。この有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して、化合物83c（96mg，収率94%）を黄色の固形物として得た。

【0640】

LCMS: $R_t = 1.34$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 558.1$ [M+H]⁺.

20

化合物83dの製造手順：

化合物83c（95mg，0.17ミリモル）のメタノール（3mL）中の混合物へホルムアルデヒド（1mL）とNaBH₃CN（54mg，0.85ミリモル）を加えた。生じる混合物を20℃で1時間攪拌した。この混合物を水（0.02% FA）中5%～70% CH₃CNのグラジエントで溶出させるC18－フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物83d（82mg，収率82%）を黄色の固形物として得た。

【0641】

LCMS: $R_t = 1.55$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 586.0$ [M+H]⁺.

30

化合物83eの製造手順：

化合物83d（81mg，0.15ミリモル）のメタノール（3mL）中の混合物へパラジウム担持カーボン（20mg）を加え、生じる混合物を水素雰囲気下に20℃で1時間攪拌した。次いでこの混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して、化合物83e（67mg，収率87%）を黄色の固形物として得た。

【0642】

LCMS: $R_t = 1.44$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 556.1$ [M+H]⁺.

40

実施例83の製造手順：

化合物83e（67mg，0.12ミリモル）のNMP（2mL）中の混合物へ塩化3－クロロプロピオニル（17mg，0.13ミリモル）とDIEA（19mg，0.15ミリモル）を0℃で加え、生じる溶液を0℃で1時間攪拌した。MeCN（2mL）とTEA（0.5mL）を加えた。この混合物を80℃で16時間加熱した。この混合物を水（30mL）とEA（30mL）で希釈した。この有機層を濃縮し、残渣を水（0.02% FA）中5%～60% CH₃CNのグラジエントで溶出させるC18－フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、ギ酸塩型の実施例8

50

3 (38 mg, 収率 52%) を白色の固形物として得た。

【0643】

LCMS: $R_t = 0.74$ 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (0.02% F A), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 610.2 [M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.53-0.59 (m, 2H) 0.66-0.72 (m, 1H) 0.91-0.96 (m, 1H) 1.49 (s, 6H) 2.23 (s, 6H) 2.77 (br dd, $J=5.36, 2.84$ Hz, 1H) 2.80 (d, $J=8.83$ Hz, 1H) 3.35-3.37 (m, 3H) 3.79 (s, 3H) 5.63-5.73 (m, 1H) 6.06 (d, $J=5.67$ Hz, 1H) 6.16 (dd, $J=17.18, 2.05$ Hz, 1H) 6.48 (dd, $J=17.02, 10.40$ Hz, 1H) 6.56 (s, 1H) 7.29 (d, $J=11.03$ Hz, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.84 (br s, 1H) 7.96 (d, $J=5.67$ Hz, 1H) 8.14 (d, $J=7.25$ Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 9.21 (s, 1H) 9.58 (s, 1H).

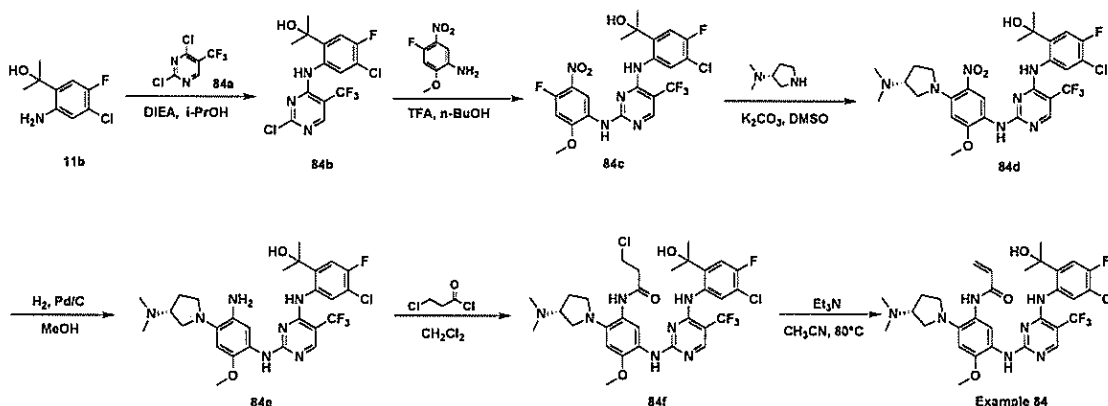
10

実施例 84

(R)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0644】

【化94】



20

30

【0645】

化合物 84b の製造手順：

化合物 11b (1000 mg, 4.91 ミリモル) 及び DIEA (1269 mg, 9.82 ミリモル) の *i*-PrOH (20 mL) 溶液へ化合物 84a (1065 mg, 4.91 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 50°C で 2 時間攪拌した。この反応物を MeOH / H₂O (水中 10% ~ 100% MeOH) で溶出させるフラッシュ逆相 C-18 カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 84b (300 mg, 収率 16%) を褐色の固形物として得た。

40

【0646】

LCMS: $R_t = 0.944$ 分 / 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 366.1 [M-OH]^+$.

化合物 84c の製造手順：

TFA (0.05 mL) を含む *n*-BuOH (5 mL) 中の化合物 84b (300 mg, 0.78 ミリモル) の溶液へ 4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリン (160 mg, 0.86 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 50°C で 18 時間攪拌した。この反応物を氷水 (50 mL) 中へ注ぐと、黄色の固形物が析出した。この固形物を濾過して CH₂Cl₂ (60 mL) で溶かしてから無水 Na₂SO₄ で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物 84c (320 mg, 収率 77%) を黄色の固形物として得た。

50

【0647】

LCMS: $R_t = 0.931$ 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) $m/z = 534.1$ $[M+H]^+$.

化合物84dの製造手順:

化合物84c (300mg, 0.56ミリモル)のDMSO (4mL)溶液に(R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン (64mg, 0.56ミリモル)と K_2CO_3 (233mg, 1.69ミリモル)を加えた。この混合物を80℃で18時間攪拌した。この反応物を氷水 (50mL) 中へ注ぐと、黄色の固形物が析出した。この黄色の固形物を濾過して CH_2Cl_2 (60mL) で溶かしてから、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物84d (280mg, 収率80%)を黄色の固形物として得た。

10

【0648】

LCMS: $R_t = 0.773$ 分/ 5-95AB_1.5MIN_220&254 クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) $m/z = 628.4$ $[M+H]^+$.

化合物84eの製造手順:

化合物84d (280mg, 0.45ミリモル)のMeOH (5mL)溶液へ N_2 下にPd/C (28mg)を加えた。この黒色の混合物を H_2 バルーン (15Psi) 下に6~13℃で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物84e (250mg, 収率95.4%)を褐色のオイルとして得た。

【0649】

LCMS: $R_t = 0.720$ 分/ 10-80CD_3MIN_220&254 クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) $m/z = 598.1$ $[M+H]^+$.

20

化合物84fの製造手順:

化合物84e (250mg, 1.0当量、0.42ミリモル)の CH_2Cl_2 (10mL)溶液へ塩化3-クロロプロパノイル (53mg, 0.42ミリモル)を氷水浴中で加えた。生じる混合物を0~5℃で45分間攪拌すると、この間にその色は、黒色から褐色へ変化した。この反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ (5mL) 中へ注ぎ、 CH_2Cl_2 (15mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (10mL x 2) と塩水 (10mL) で連続的に洗浄し、乾燥させて真空中で濃縮して、化合物84f (200mg, 収率69%)を褐色の固形物として得た。

【0650】

30

LCMS: $R_t = 0.736$ 分/ 5-95AB_1.5MIN_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) $m/z = 688.1$ $[M+H]^+$.

実施例84の製造手順:

化合物84f (200mg, 0.29ミリモル)の CH_3CN (10mL)溶液へ Et_3N (118mg, 1.16ミリモル)を加えた。生じる混合物を80℃で12時間攪拌した。この反応物を分取用HPLC [カラム: Waters Xbridge 150*255 μm ; 条件: 42~72% B (A: 0.05%アンモニア; B: CH_3CN); 流速: 25mL/分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例84 (85.7mg, 収率45.3%)を白色の固形物として得た。

【0651】

40

LCMS: $R_t = 2.312$ 分/ 0-60AB_4min_220&254.lcm; クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 652.0$ $[M+H]^+$.

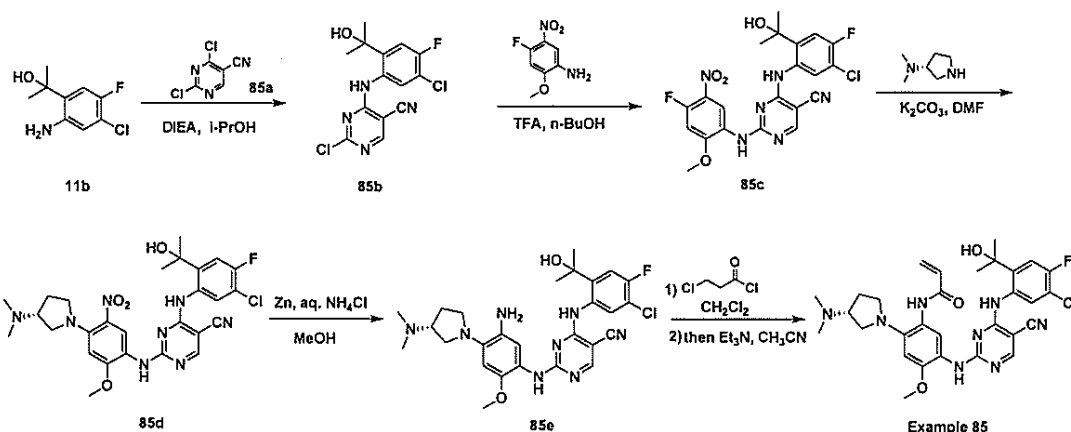
HPLC: $R_t = 3.32$ 分/ 10-80AB_1.2ml.met; クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3 μm).

^1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.04 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.33-6.20 (m, 2H), 5.75-5.68 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.21-3.06 (m, 4H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.72 (br s, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.68 (br d, $J=4.0$ Hz, 6H).

実施例85

50

(R) - N - (5 - (4 - (5 - クロロ - 4 - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル アミノ) - 5 - シアノピリミジン - 2 - イル アミノ) - 2 - (3 - (ジメチル アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - メトキシフェニル) アクリル アミド
【 0 6 5 2 】
【 化 9 5 】



10

【 0 6 5 3 】

化合物 8 5 b の製造手順：

化合物 1 1 b (5 0 0 m g , 2 . 4 6 ミリモル) の i - P r O H (5 m L) 溶液へ D I E A (6 3 5 m g , 4 . 9 1 ミリモル) と化合物 8 5 a (4 7 0 m g , 2 . 7 0 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 8 0 ° C で 1 時間攪拌した。この混合物を水 (2 0 m L) 中へ注いで E t O A c (1 0 0 m L x 3) で抽出した。合わせた有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過して真空で濃縮して粗生成物を得て、これを分取用 H P L C [カラム : B o s t o n G r e e n O D S 1 5 0 * 3 0 5 μ m , 条件 : 6 5 % B (A , 水 / 0 . 1 % T F A , B : C H 3 C N) ; 流速 : 2 5 m L / 分] によって精製した。当該画分の pH を飽和 N a H C O 3 で 7 ~ 8 へ調整して、E t O A c (2 0 m L x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過して真空で濃縮して、所望の化合物 8 5 b (2 8 0 m g , 収率 3 3 %) とその位置異性体を得た。

30

【 0 6 5 4 】

LCMS: $R_t = 3.661 / 10-80AB_7.0 \text{ min}_{220\&254}$ クロマトグラフィー (X t i m a t e C 18 2.1 * 30 mm) , MS (ESI) $m/z = 322.8 [M+H-18]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO- d_6) δ 11.22 (br s , 1 H) , 8.82 (s , 1 H) , 8.23 (d , $J=7.2$ Hz , 1 H) , 7.44 (d , $J=11.2$ Hz , 1 H) , 6.63 (br s , 1 H) , 1.53 (s , 6 H) .

化合物 8 5 c の製造手順：

化合物 8 5 b (2 8 0 m g , 0 . 8 2 ミリモル) 、 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロアニリン (1 6 8 . 0 m g , 0 . 9 0 ミリモル) 、 及び T F A (3 0 0 μ L) の n - B u O H (3 . 0 m L) 中の混合物を 3 5 ° C で 1 5 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾過ケーキを n - B u O H (3 m L) で洗浄してから真空で乾燥させて、所望の生成物 8 5 c (2 7 0 m g , 収率 6 7 . 2 %) を灰色の固形物として得た。正確な構造は、この工程において、2 D - NMR (H M B C , 等) によって確認した。

40

【 0 6 5 5 】

LCMS: $R_t = 0.899$ 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (M E R C K R P - 18 e 25-2mm) , MS (ESI) $m/z = 491.1 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz , DMSO- d_6) δ 10.81 (s , 1 H) , 9.47 (br s , 1 H) , 8.57 (s , 1 H) , 8.31 (br d , $J=6.4$ Hz , 1 H) , 8.02 (br s , 1 H) , 7.39 (d , $J=13.6$ Hz , 1 H) , 7.31 (br d , $J=11.2$ Hz , 1 H) , 7.28-7.14 (m , 1 H) , 6.56 (br s , 1 H) , 3.89 (s , 3 H) , 1.52 (s , 6 H) .

化合物 8 5 d の製造手順：

50

化合物 85c (240 mg, 0.489 ミリモル)、(R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン (66.3 mg, 0.586 ミリモル)、及び K_2CO_3 (135.0 mg, 0.978 ミリモル) の DMSO (3 mL) 中の混合物を 80°C で 2.0 時間撹拌した (褐色の懸濁液)。この反応物を H_2O (10 mL) でクエンチして EtOAc (10 mL) で希釈し、3 時間撹拌してから濾過し、濾過ケーキを H_2O (5 mL) で洗浄してから高真空で乾燥させて、表題化合物 85d (190 mg, 収率 66.4%) を褐色の固形物として得た。

【0656】

LCMS: R_t = 0.760 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18 e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 607.2 $[M+Na]^+$.

10

化合物 85e の製造手順：

化合物 85d (140 mg, 0.239 ミリモル)、Zn (77.8 mg, 1.196 ミリモル)、及び NH_4Cl (64.5 mg, 1.196 ミリモル) の MeOH / H_2O (5.0 mL / 2.0 mL) 中の混合物を 80°C で 2.0 時間撹拌した (白色の懸濁液)。この反応物を濾過して、濾過ケーキを CH_2Cl_2 (10 mL) と H_2O (10 mL) で洗浄し、濾液を CH_2Cl_2 (20 mL x 3) で抽出し、合わせた有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、化合物 85e (120 mg, 収率 90.9%) を灰色の固形物として得た。

【0657】

LCMS: R_t = 0.712 分 / 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP-18 e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 555.1 $[M+H]^+$.

20

実施例 85 の製造手順：

化合物 85e (120 mg, 0.217 ミリモル) 及び塩化 3-クロロプロパノイル (34.1 mg, 0.238 ミリモル) の CH_2Cl_2 (3 mL) 中の混合物を 0°C で 1 時間撹拌した (褐色の懸濁液)。この反応物を CH_3CN (5 mL) で希釈し、生じる混合物を真空で 4 mL の容量まで濃縮し、残渣に TEA (218 mg, 2.16 ミリモル) を加えて、生じる混合物を 100°C で 4 時間撹拌した (黒色の懸濁液)。この反応物を分取用 HPLC [Waters Xbridge 150 * 255 μm , 条件: 42 ~ 72% B (A: 0.05% 水酸化アンモニウム、B: CH_3CN); 流速: 25 mL / 分] によって直接精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 85 (59.0 mg, 収率 32.6%) を黄色の固形物として得た。

30

【0658】

LCMS: R_t = 2.482 分 / 0-60AB_4.0 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 609.1 $[M+H]^+$.

HPLC: R_t = 5.13 分 / 0-60_CD_1.2ML クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μm).

^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.08 (br s, 1H), 9.30-8.03 (m, 2H), 8.01-7.71 (m, 1H), 7.48 (br s, 1H), 6.96 (d, J =10.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.21 (br s, 2H), 5.67 (br d, J =6.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70-3.36 (m, 1H), 3.25-2.98 (m, 4H), 2.82 (q, J =7.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.62 (br s, 6H).

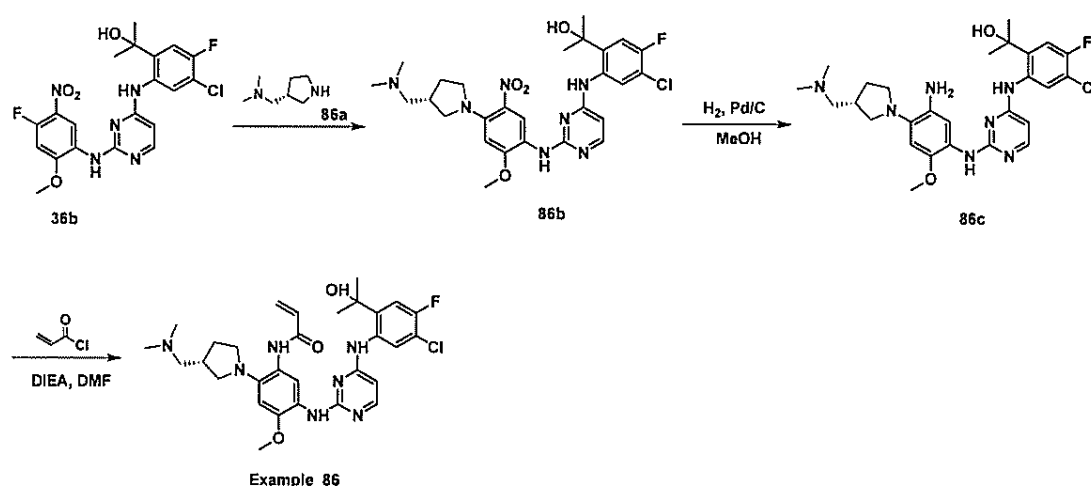
40

実施例 86

(S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0659】

【化 9 6】

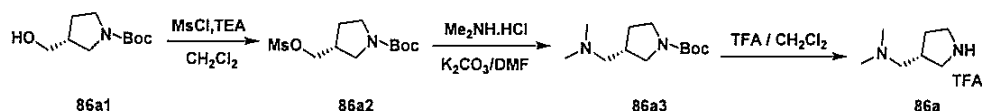


【 0 6 6 0】

化合物 8 6 a の製造手順：

【 0 6 6 1】

【化 9 7】



【 0 6 6 2】

化合物 8 6 a 1 (1 g , 4 . 9 8 ミリモル) 及び T E A (1 . 0 g , 9 . 9 6 ミリモル) の CH_2Cl_2 (1 0 m L) 溶液へ M s C l (8 0 0 m g , 6 . 9 8 ミリモル) を氷水浴中で加えた。生じる混合物を 0 ~ 5 ° C で 3 0 分間攪拌した。この反応溶液を塩水 (5 m L) 中へ注いで、 CH_2Cl_2 (1 0 m L x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (1 0 m L x 2) と塩水 (1 0 m L) で連続的に洗浄してから、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空中で濃縮して、化合物 8 6 a 2 (1 . 2 g , 収率 8 6 %) を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。

【 0 6 6 3】

化合物 8 6 a 2 (1 . 2 g , 4 . 3 0 ミリモル) 、 $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ (1 . 7 5 g , 2 1 . 5 ミリモル) 、 及び K_2CO_3 (4 . 1 6 g , 3 0 . 1 ミリモル) の D M F (1 0 m L) 中の混合物を 1 0 0 ° C で 5 時間攪拌した。この反応混合物を E t O A c (4 0 m L) で希釈してさらに 3 0 分間攪拌し、濾過して、濾過ケーキを E t O A c (2 0 m L) で洗浄した。この濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 0 ~ 1 0 % M e O H) によって精製して、化合物 8 6 a 3 (8 0 0 m g , 収率 6 6 . 7 %) を無色のオイルとして得た。

【 0 6 6 4】

^1H NMR: (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ 3.52-3.42 (m , 1 H) , 3.41-3.31 (m , 1 H) , 3.28-3.16 (m , 1 H) , 2.94-2.85 (m , 1 H) , 2.34-2.13 (m , 9 H) , 1.95-1.85 (m , 1 H) , 1.59-1.44 (m , 1 H) , 1.38 (s , 9 H) .

化合物 8 6 a 3 (8 0 0 m g , 3 . 5 1 ミリモル) の CH_2Cl_2 (1 0 m L) 溶液へ T F A (2 . 6 g , 3 5 . 1 ミリモル) を 0 ° C で加えた。この混合物を 6 ~ 1 3 ° C で 6 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮して、表題化合物 8 6 a の T F A 塩 (4 0 0 m g , 収率 8 0 . 2 %) を無色のオイルとして得た。

【0665】

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 3.70 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 7H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.16 (br s, 1H), 1.73 (br s, 1H).

化合物86bの製造手順：

化合物36b (200mg, 0.429ミリモル) 及び K_2CO_3 (118mg, 0.858ミリモル) の DMSO (3mL) 溶液へ化合物86a (65.9mg, 0.515ミリモル) を加えた。生じる混合物を85℃で2時間攪拌すると、その間にその色は、薄黄色から深黄色へ変化した。この反応混合物を攪拌しながら氷水 (20mL) 中へ注ぐと、黄色の固形物が沈殿した。沈殿した固形物を濾過によって回収してから CH_2Cl_2 (50mL) 中へ溶かし、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、化合物86b (200mg, 収率70.6%) を黄色の固形物として得た。

10

【0666】

LCMS: R_t = 0.691 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (Agilent Pursuit 5 C18 20*2.0mm), MS (ESI) m/z = 574.5 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 7H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.67 (s, 6H).

20

化合物86cの製造手順：

化合物86b (200mg, 0.348ミリモル) の EtOAc (5mL) 溶液へ Pd/C (50mg, 10%湿性) を加えた。生じる混合物を H_2 で3回パージして脱気してから、 H_2 バルーン (15Psi) 下に13~20℃で2時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物86c (150mg, 収率72.8%) を淡黄色の固形物として得た。

【0667】

LCMS: R_t = 0.667 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (Agilent Pursuit 5 C18 20*2.0mm), MS (ESI) m/z = 544.5 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.31-2.26 (s, 5H), 2.18-2.13 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.58 (s, 6H).

30

実施例86の製造手順：

化合物86c (150mg, 0.276ミリモル) の CH_2Cl_2 (150mL) 溶液へ塩化アクリロイル (150mg, 0.276ミリモル) を氷水浴中で加えた。生じる混合物を0~5℃で30分間攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO_3 (5mL) 中へ注いで12~17℃で2時間攪拌してから、 CH_2Cl_2 (15mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中8% MeOH) によって精製して、実施例86 (24.5mg, 収率15.7%) を黄色の固形物として得た。

40

【0668】

LCMS: R_t = 1.547 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 598.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HPLC: R_t = 2.26 分/ 10-80_ab_1.2ML クロマトグラフィー (Ultimate C18 3*50mm 3um).

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 9.52-9.33 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.07 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.37-6.24 (m, 3H), 5.75-5.67 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 2H)

50

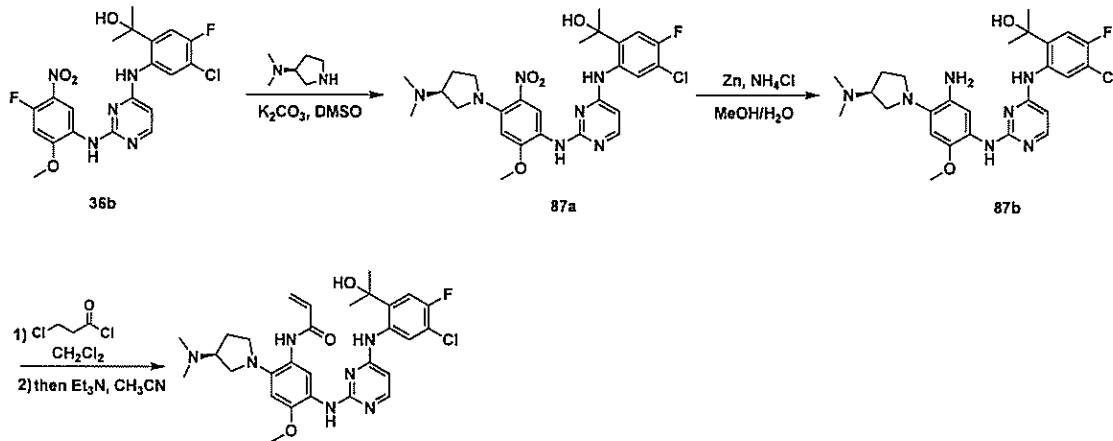
), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.81-2.59 (m, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.64 (s, 6H).

実施例 8 7

(S)-N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0669】

【化98】



【0670】

この合成は、実施例 7 6 に類似した実験手順に従って、実施例 8 7 を白色の固形物として得た。

LCMS: $R_t = 1.446$ 分/ 10-80AB_4min_220&254 クロマトグラフィー(Xtimate C 18 2.1*30mm), MS (ESI) $m/z = 584.1$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t = 3.74$ 分/ 10-80_CD_1.2ML クロマトグラフィー (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μ m).

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 9.66 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.41-6.29 (m, 3H), 5.81-5.75 (m, 1H), 5.64 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.16-3.01 (m, 4H), 2.89 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.73 (s, 6H).

実施例 8 8

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2R, 4R)-2-(ジメチルアミノ)メチル-4-フルオロピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド・ギ酸塩

【0671】

10

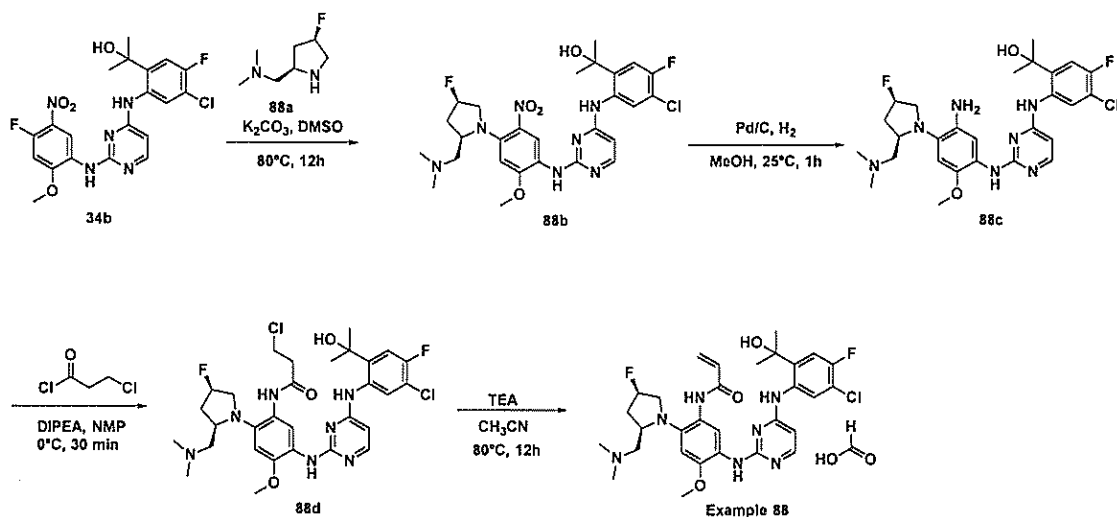
20

30

40

50

【化 9 9】



10

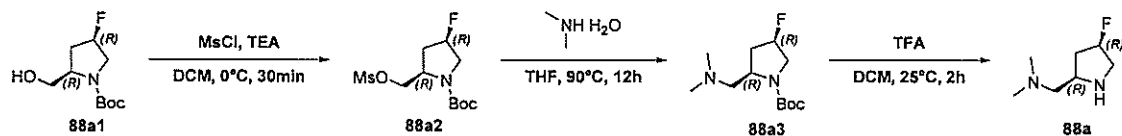
【 0 6 7 2】

化合物 8 8 a の製造手順：

【 0 6 7 3】

【化 1 0 0】

20



30

【 0 6 7 4】

化合物 8 8 a 1 (440 mg, 2.0 ミリモル) 及び T E A (404 mg, 4.0 ミリモル) の D C M (5 mL) 中の攪拌溶液へ氷水浴による 0 °C で M s C l (276 mg, 2.4 ミリモル) を滴下した。次いでこの反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。次いでこの反応混合物を 50 mL の飽和 N a H C O ₃ 溶液で希釈し、D C M (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (60 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させて、化合物 8 8 a 2 (500 mg, 収率 84 %) を褐色のオイルとして得た。

【 0 6 7 5】

LCMS: R_t = 1.32 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃, Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 198.1 [M-Boc]⁺.

40

化合物 8 8 a 2 (500 mg, 1.7 ミリモル) の T H F 溶液へジメチルアミン水溶液 (3 mL, 40 重量%) を加えた。生じる混合物を密封して、90 °C で 16 時間加熱した。この反応物を飽和 N a H C O ₃ 溶液 (50 mL) で希釈し、E A (20 mL x 3) で抽出し、塩水 (50 mL x 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させて、化合物 8 8 a 3 (320 mg, 収率 77 %) を無色のオイルとして得た。

【 0 6 7 6】

LCMS: R_t = 1.18 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃, Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (

50

ESI) $m/z = 247.2 [M+H]^+$.

化合物 88a3 (320 mg, 1.3 ミリモル) の DCM (5 mL) 中の攪拌溶液へ TFA (2 mL) を 0℃ で滴下した。生じる混合物を 20℃ で 2 時間攪拌してからこの反応溶液を減圧下に蒸発させて、化合物 88a (180 mg, 収率 95%) を無色のオイルとして得た。

【0677】

LCMS: $R_t = 0.25$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3 , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 147.2 [M+H]^+$.

化合物 88b の製造手順：

化合物 36b (225 mg, 0.48 ミリモル)、化合物 88a (106 mg, 0.73 ミリモル)、及び K_2CO_3 (200 mg, 1.4 ミリモル) の DMSO (3.0 mL) 中の混合物を密封して、85℃ で 24 時間加熱した。この反応混合物を 100 mL の水で希釈して EA (20 mL x 5) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (100 mL x 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させた。残渣を DCM 中 0% ~ 10% MeOH のグラジエントで溶出させるフラッシュシリカクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 88b (240 mg, 収率 85%) を淡褐色の固形物として得た。

【0678】

LCMS: $R_t = 1.48$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3 , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 592.2 [M+H]^+$.

化合物 88c の製造手順：

化合物 88b (70 mg, 0.12 ミリモル) の MeOH (7 mL) 溶液へパラジウム担持カーボン (25 mg, 10 重量%) を窒素雰囲気下に加えた。生じる反応物を水素雰囲気下に 20℃ で 30 分間攪拌した。この混合物を濾過したセライトに通して、濾液を減圧下に蒸発させて、化合物 88c (62 mg, 収率 94%) を淡褐色の固形物として得た。

【0679】

LCMS: $R_t = 1.34$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3 , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 562.2 [M+H]^+$.

化合物 88d の製造手順：

化合物 88c (62 mg, 0.11 ミリモル) 及び DIPEA (14 mg, 0.11 ミリモル) の NMP (5 mL) 溶液へ塩化 3-クロロプロピオニル (14 mg, 0.11 ミリモル) を 0℃ で加えた。生じる混合物を 0℃ で 10 分攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (10 mL x 3) で抽出した。この有機層を塩水 (30 mL x 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させて、化合物 88d (70 mg, 収率 91%) を白色の固形物として得た。

【0680】

LCMS: $R_t = 1.37$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3 , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 652.2 [M+H]^+$.

実施例 88 の製造手順：

化合物 88d (70 mg, 0.11 ミリモル) 及び TEA (110 mg, 1.1 ミリモル) の CH_3CN (5 mL) 溶液を 80℃ で 12 時間加熱した。次いでこの溶液を水 (0.02% FA) 中 0% ~ 80% CH_3CN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、ギ酸塩型の実施例 88 (38 mg, 収率 57%) を灰白色の固形物として得た。

【0681】

LCMS: $R_t = 1.33$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3 , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 652.2 [M+H]^+$.

ル/L NH_4HCO_3 , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 616.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

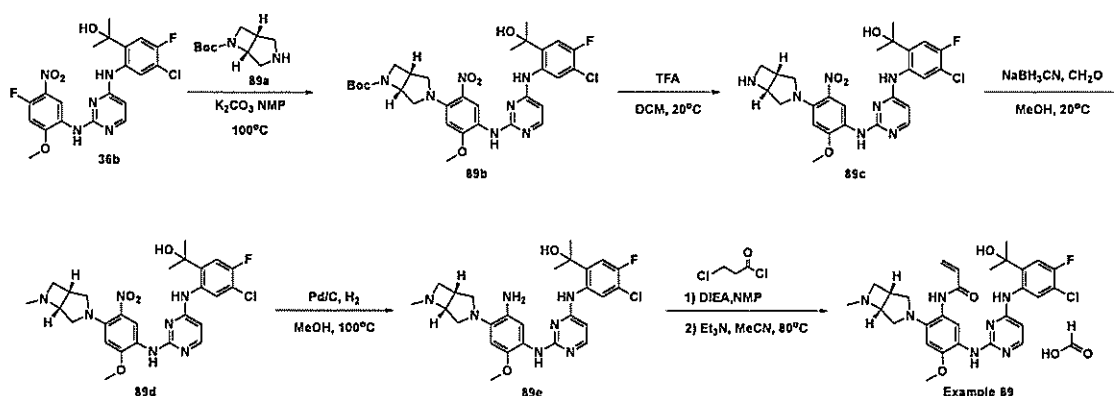
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.50 (d, $J=2.21$ Hz, 6 H) 1.89-1.99 (m, 1H) 2.12 (s, 6H) 2.18 (dd, $J=12.30$, 7.57 Hz, 1H) 2.34 (br dd, $J=12.14$, 5.83 Hz, 1H) 3.17-3.31 (m, 2H) 3.42-3.51 (m, 1H) 3.55-3.62 (m, 1H) 3.79 (s, 3H) 5.33-5.49 (m, 1H) 5.72 (br d, $J=11.66$ Hz, 1H) 6.10-6.13 (m, 1H) 6.13-6.20 (m, 2H) 6.38 (dd, $J=17.02$, 10.40 Hz, 1H) 6.86 (s, 1H) 7.29 (d, $J=11.03$ Hz, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.97-8.01 (m, 1H) 8.11-8.17 (m, 1H) 8.36-8.45 (m, 1H) 9.53-9.56 (m, 1H) 9.57-9.61 (m, 1H).

実施例 89

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((1R,5R)-6-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル)フェニル)アクリルアミド・ギ酸塩

【0682】

【化101】



【0683】

化合物 89b の製造手順：

化合物 36b (80 mg, 0.17 ミリモル) の NMP (3 mL) 中の混合物へ化合物 89a (34 mg, 0.17 ミリモル) と炭酸カリウム (60 mg, 0.43 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 100°C で 3 時間加熱した。この混合物を水 (0.02% F A) 中 5%~70% CH_3CN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 89b (75 mg, 収率 68%) を黄色の固形物として得た。

【0684】

LCMS: $R_t = 1.15$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (0.02% F A), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 644.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 89c の製造手順：

化合物 5c (75 mg, 0.11 ミリモル) の DCM (1 mL) 中の混合物へ TFA (1 mL) を加え、生じる混合物を 20°C で 30 分間攪拌した。この混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) と EtOAc (50 mL) で希釈した。この有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して、化合物 89c (59 mg, 収率 93%) を黄色の固形物として得た。

【0685】

LCMS: $R_t = 1.21$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 544.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 89 d の製造手順：

化合物 89 c (59 mg, 0.11 ミリモル) のメタノール (3 mL) 中の混合物へホルムアルデヒド (0.5 mL) と NaBH_3CN (34 mg, 0.54 ミリモル) を加え、生じる混合物を 20 °C で 1 時間攪拌した。この混合物を水 (0.02 % FA) 中 5 % ~ 70 % CH_3CN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 89 d (44 mg, 収率 73 %) を黄色の固形物として得た。

【0686】

LCMS: R_t = 1.27 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 558.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

化合物 89 e の製造手順：

化合物 89 d (59 mg, 0.11 ミリモル) のメタノール (3 mL) 中の混合物へパラジウム担持カーボン (20 mg) を加え、生じる混合物を水素雰囲気下に 20 °C で 1 時間攪拌した。次いでこの混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して、化合物 89 e (42 mg, 収率 75 %) を黄色の固形物として得た。

【0687】

LCMS: R_t = 1.17 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 528.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

実施例 89 の製造手順：

化合物 89 e (42 mg, 0.080 ミリモル) の NMP (2 mL) 中の混合物へ塩化アクリロイル (8 mg, 0.089 ミリモル) と DIEA (12 mg, 0.093 ミリモル) を 0 °C で加え、生じる溶液を 0 °C で 1 時間攪拌した。この混合物を水 (0.02 % FA) 中 5 % ~ 50 % CH_3CN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、ギ酸塩型の実施例 89 (14 mg, 収率 30 %) を白色の固形物として得た。

【0688】

LCMS: R_t = 0.78 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (0.02 % FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z = 582.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.99 (t, J =7.09 Hz, 1H) 1.43 (s, 6H) 2.63-2.83 (m, 2H) 3.07 (br s, 1H) 3.15 (br d, J =9.46 Hz, 1H) 3.32-3.54 (m, 5H) 3.66-3.80 (m, 4H) 5.65 (br d, J =11.03 Hz, 1H) 6.04 (d, J =5.67 Hz, 1H) 6.11 (s, 1H) 6.14 (br d, J =17.02 Hz, 1H) 6.34-6.47 (m, 1H) 6.79 (s, 1H) 7.22 (d, J =11.03 Hz, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.92 (d, J =5.67 Hz, 1H) 8.04-8.21 (m, 2H) 9.27 (s, 1H) 9.54 (s, 1H).

実施例 90

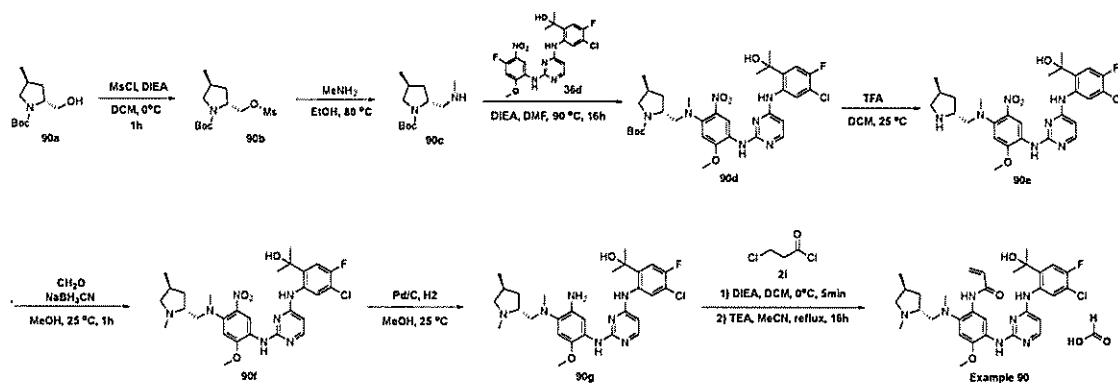
N-((5-((4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-(((2R,4S)-1,4-ジメチルピロリジン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド・ギ酸塩

40

【0689】

50

【化 1 0 2】



10

【0 6 9 0】

化合物 9 0 b の製造手順：

化合物 9 0 a (2 1 5 m g , 1 . 0 ミリモル) 及び D I E A (2 5 8 m g , 2 . 0 ミリモル) の D C M (2 m L) 中の攪拌溶液へ塩化メタンスルホニル (1 2 7 m g , 1 . 1 ミリモル) を 0 °C で加えた。生じる溶液を 0 °C で 1 時間攪拌した。次いでこの反応物を水 (1 0 m L) でクエンチして、D C M (1 0 m L) で 2 回抽出した。次いでこの有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮して、化合物 9 0 b (3 0 0 m g , 粗製) を無色のオイルとして得て、これは、さらに精製せずに次の工程に使用し得た。

20

【0 6 9 1】

LCMS: $R_t = 1.39$ 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L 重炭酸アンモニウム), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40 °C), MS (ESI) $m/z = 294.2$ [M+H]⁺.

化合物 9 0 c の製造手順：

化合物 9 0 b (1 5 0 m g 粗製, 0 . 5 0 ミリモル) のエタノール (3 m L) 中の混合物へ 2 5 % ジメチルアミン水溶液 (1 m L) を加えた。生じる混合物を窒素雰囲気下に 8 0 °C で 1 6 時間攪拌した。次いでこの混合物を濃縮して残渣を水 (1 0 m L) へ注ぎ、酢酸エチル (1 0 m L) で 2 回抽出した。次いでこの有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、化合物 9 0 c (1 0 0 m g , 粗製) を無色のオイルとして得て、これは、さらに精製せずに直接使用し得た。

30

【0 6 9 2】

LCMS: $R_t = 1.16$ 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L 重炭酸アンモニウム), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40 °C), MS (ESI) $m/z = 229.3$ [M+H]⁺.

化合物 9 0 d の製造手順：

化合物 3 6 d (1 2 0 m g , 0 . 2 6 ミリモル) の D M F (3 m L) 中の混合物へ化合物 9 0 c (6 0 m g , 0 . 2 6 ミリモル) と D I E A (7 4 m g , 0 . 5 7 ミリモル) を加え、生じる混合物を 9 0 °C で 1 6 時間加熱した。この混合物を水 (6 ミリモル / L 重炭酸アンモニウム) 中 2 0 % ~ 1 0 0 % M e C N のグラジエントで溶出させる C 1 8 フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 9 0 d (1 0 0 m g , 収率 5 8 %) を橙色の固形物として得た。

40

【0 6 9 3】

LCMS: $R_t = 1.96$ 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min-5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L 重炭酸アンモニウム), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40 °C), MS (ESI) $m/z = 674.1$ [M+H]⁺.

化合物 9 0 e の製造手順：

化合物 9 0 d (1 0 0 m g , 0 . 1 5 ミリモル) の D C M (1 m L) 中の混合物へ T F A (1 m L) を加えた。生じる混合物を 2 0 °C で 9 0 分間攪拌した。次いでこの溶液を濃

50

縮して、残渣を飽和炭酸ナトリウム水溶液（20 mL）と酢酸エチル（20 mL）で希釈した。この有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して、化合物 90e（80 mg，収率 93%）を黄色の固形物として得た。

【0694】

LCMS: $R_t = 1.28$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L 重炭酸アンモニウム), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40 °C), MS (ESI) $m/z = 574.1$ [M+H]⁺.

化合物 90f の製造手順：

化合物 90e（80 mg，0.14 ミリモル）のメタノール（3 mL）中の混合物へ 37%ホルマリン（1 mL）と NaBH₃CN（54 mg，0.85 ミリモル）を加えた。次いで生じる混合物を濃縮して、残渣を飽和炭酸ナトリウム水溶液（20 mL）と EA（20 mL）で希釈した。この有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して、化合物 90f（80 mg，収率 98%）を黄色の固形物として得た。

【0695】

LCMS: $R_t = 1.53$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L 重炭酸アンモニウム), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40 °C), MS (ESI) $m/z = 588.1$ [M+H]⁺.

化合物 90g の製造手順：

化合物 90f（80 mg，0.14 ミリモル）のメタノール（3 mL）中の混合物へパラジウム担持カーボン（20 mg）を加え、生じる混合物を水素雰囲気下に 20 °C で 1 時間攪拌した。次いでこの混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して、化合物 90g（70 mg，収率 92%）を黄色がかった固形物として得た。

【0696】

LCMS: $R_t = 0.85$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L 重炭酸アンモニウム), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40 °C), MS (ESI) $m/z = 558.1$ [M+H]⁺.

実施例 90 の製造手順：

化合物 90g（70 mg，0.13 ミリモル）及び DIEA（17 mg，0.13 ミリモル）の DCM（2 mL）中の冷却攪拌溶液へ塩化 3-クロロプロピオン（17 mg，0.13 ミリモル）を 0 °C で加えた。生じる溶液を 0 °C で 1 時間攪拌した。MeCN（2 mL）と TEA（0.5 mL）を加えた。この混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。この混合物を濃縮して、残渣を水（0.05% FA）中 5%~50% MeCN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、ギ酸塩型の実施例 90（36.3 mg，収率 52%）を白色の固形物として得た。

【0697】

LCMS: $R_t = 1.68$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル 重炭酸アンモニウム), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40 °C), MS (ESI) $m/z = 612.0$ [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 8H), 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

実施例 91

N-（5-（4-（5-クロロ-4-フルオロ-2-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニルアミノ）ピリミジン-2-イルアミノ）-2-（（2R, 4S）-2-（ジメチルアミノ）メチル）-4-メチルピロリジン-1-イル）-4-メトキシフェニ

10

20

30

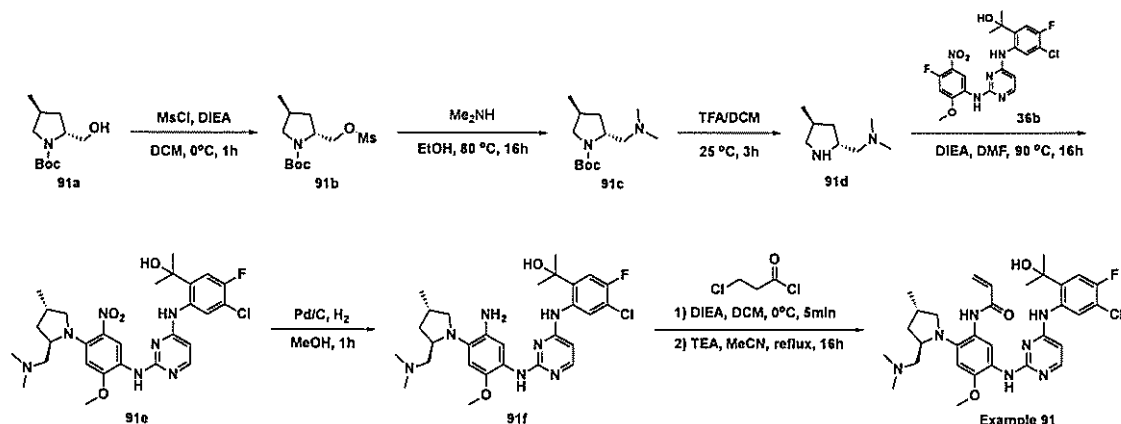
40

50

ル) アクリルアミド

【 0 6 9 8 】

【 化 1 0 3 】



【 0 6 9 9 】

化合物 9 1 b の製造手順：

化合物 9 1 a (2 1 5 m g , 1 . 0 ミリモル) 及び D I E A (2 5 8 m g , 2 . 0 ミリモル) の D C M (2 m L) 中の攪拌溶液へ塩化メタンスルホニル (1 2 7 m g , 1 . 1 ミリモル) を 0 ° C で加えた。生じる溶液を 0 ° C で 1 時間攪拌した。次いでこの反応物を水 (1 0 m L) でクエンチして、D C M (1 0 m L) で 2 回抽出した。次いでこの有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮して、化合物 9 1 b (3 0 0 m g , 粗製) を無色のオイルとして得て、これは、さらに精製せずに次の工程に使用し得た。

【 0 7 0 0 】

LCMS: $R_t = 1.39$ 分 / 3 min クロマトグラフィー (3 min 5 - 95 % MeCN / 水 (6 ミリモル / L 重炭酸アンモニウム) , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m , 2.1 * 50 mm , 40 °C) , MS (ESI) $m/z = 294.2$ [M + H] $^+$.

化合物 9 1 c の製造手順：

化合物 9 1 b (1 5 0 m g , 粗製、0 . 5 0 ミリモル) のエタノール (3 m L) 中の混合物へ 2 5 % ジメチルアミン水溶液 (1 m L) を加えた。生じる混合物を窒素雰囲気下に 8 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。次いでこの混合物を濃縮して、残渣を水 (1 0 m L) へ注ぎ、酢酸エチル (1 0 m L) で 2 回抽出した。この有機層を塩水で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥させた。この溶液を濃縮して、化合物 9 1 c (1 2 0 m g , 粗製) を無色のオイルとして得て、これは、さらに精製せずに直接使用し得た。

【 0 7 0 1 】

LCMS: $R_t = 1.29$ 分 / 3 min クロマトグラフィー (3 min 5 - 95 % MeCN / 水 (6 ミリモル / L 重炭酸アンモニウム) , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m , 2.1 * 50 mm , 40 °C) , MS (ESI) $m/z = 243.3$ [M + H] $^+$.

化合物 9 1 d の製造手順：

化合物 1 c (1 2 0 m g , 0 . 5 0 ミリモル) の D C M (1 m L) 中の混合物へ T F A (1 m L) を加え、生じる混合物を 2 5 ° C で 3 時間攪拌した。次いでこの混合物を真空で濃縮して、水 (2 m L) で希釈した。この混合物を凍結乾燥させて、化合物 9 1 d (T F A 塩) (1 8 0 m g , 9 7 %) を白色の固形物として得た。

【 0 7 0 2 】

LCMS: $R_t = 0.27$ 分 / 3 min クロマトグラフィー (3 min 5 - 95 % MeCN / 水 (0.02 % F A) , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m , 2.1 * 50 mm , 40 °C) , MS (ESI) $m/z = 143.2$ [M + H] $^+$.

化合物 9 1 e の製造手順：

化合物 9 1 d (1 1 0 m g , 0 . 3 0 ミリモル) の D M F (3 m L) 中の混合物へ化合

物 36d (100mg, 0.21ミリモル)とDIEA (129mg, 1.0ミリモル)を加え、生じる混合物を90℃で16時間攪拌した。次いでこの混合物を水(6ミリモル/L 重炭酸アンモニウム)中20%~90% MeCNのグラジエントで溶出させるC18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物91e (80mg, 収率63%)を橙色の固形物として得た。

【0703】

LCMS: R_t = 1.63 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L 重炭酸アンモニウム), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) m/z = 588.1 $[M+H]^+$.

化合物91fの製造手順:

化合物91e (80mg, 0.14ミリモル)のメタノール(6mL)中の混合物へパラジウム担持カーボン(20mg)を加え、生じる混合物を水素雰囲気下に20℃で1時間攪拌した。次いでこの混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮して、化合物91f (76mg, 粗製)を黄色がかった固形物として得て、これは、さらに精製せずに直接使用し得た。

【0704】

LCMS: R_t = 0.99 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) m/z = 558.2 $[M+H]^+$.

実施例91の製造手順:

化合物91f (76mg, 0.14ミリモル)及びDIEA (17.6mg, 0.14ミリモル)のDCM(2mL)中の冷却攪拌溶液へ塩化3-クロロプロピオン(17mg, 0.14ミリモル)を0℃で加えた。生じる溶液を0℃で1時間攪拌した。MeCN(2mL)とTEA(0.5mL)を加えた。この混合物を80℃で16時間加熱した。この混合物を濃縮して、残渣を水(6ミリモル/L 重炭酸アンモニウム)中10%~70% MeCNのグラジエントで溶出させるC18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、実施例91 (17.6mg, 収率21%)を白色の固形物として得た。

【0705】

LCMS: R_t = 1.68 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L 重炭酸アンモニウム), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) m/z = 612.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.22-8.15 (m, 2H), 8.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.13 (dd, J = 16.5, 3.9 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (dq, J = 13.6, 7.0, 5.6 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 2.38 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 11.9, 4.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

実施例92

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0706】

10

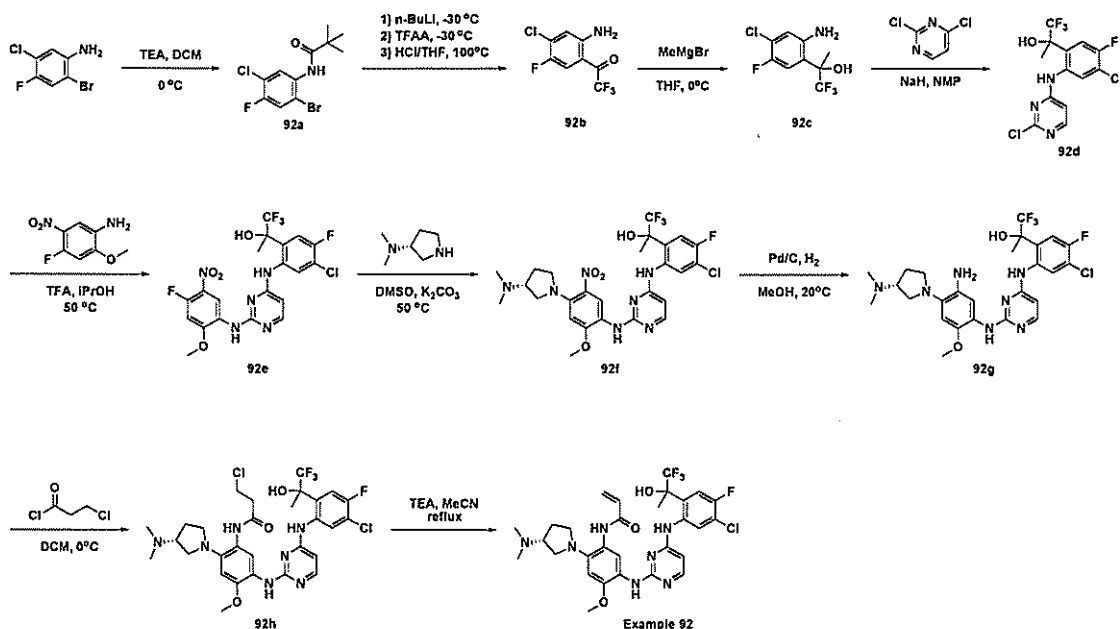
20

30

40

50

【化 1 0 4】



10

【0 7 0 7】

化合物 9 2 a の製造手順：

2-ブロモ-5-クロロ-4-フルオロアニリン (2.0 g, 8.9 ミリモル) 及びトリエチルアミン (1.2 g, 12 ミリモル) の DCM (40 mL) 溶液へ塩化ピバロイル (1.2 g, 9.8 ミリモル) を 0°C で加えた。生じる混合物を 20°C で 16 時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) でクエンチして、DCM (50 mL x 3) で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、濾液を真空で蒸発させた。残渣を石油エーテル中 10%~20% EtOAc のグラジエントで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 9 2 a (2.7 g, 収率 97%) を白色の固形物として得た。

【0 7 0 8】

LCMS: R_t = 1.51 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7μm, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z=309.0 [M+H]⁺.

化合物 9 2 b の製造手順：

化合物 9 2 a (2.7 g, 8.6 ミリモル) の THF (53 mL) 溶液へ n-BuLi (13 mL, ヘキサン中 1.6 M) を -30°C で加え、生じる混合物を -30°C で 1 時間攪拌した。TFAA (2.7 g, 13 ミリモル) を -30°C で加えてから、この混合物を 20°C でさらに 16 時間攪拌した。この混合物を 1 M HCl 溶液 (35 mL) でクエンチして、EA (30 mL x 5) で抽出した。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。この残渣を濃 HCl (60 mL) と THF (30 mL) で処理してから、生じる混合物を 100°C で 2 時間加熱した。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で希釈して、EtOAc (50 mL x 5) で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄して真空で蒸発させた。残渣を石油エーテル中 0%~30% EtOAc のグラジエントで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 9 2 b (576 mg, 収率 28%) を褐色のオイルとして得た。

【0 7 0 9】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.2 (d, J = 6.3 Hz, 1H) 7.4 (dd, J = 10.6, 1.7 Hz, 1H) 7.8 (br s, 1H).

化合物 9 2 c の製造手順：

50

化合物 92b (576 mg, 2.4 ミリモル) の THF (12 mL) 溶液へ臭化メチルマグネシウム (4.0 mL, THF 中 3 M) を 0℃ で加えた。生じる反応物を 20℃ で 1 時間攪拌した。この反応物を飽和 NH₄Cl 溶液 (50 mL) でクエンチして、EA (50 mL x 3) で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空中で蒸発させた。残渣を石油エーテル中 10%~50% EtOAc のグラジエントで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 92c (401 mg, 収率 65%) を褐色のオイルとして得た。

【0710】

LCMS: R_t = 1.22 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) m/z=258.1 [M+H]⁺.

化合物 92d の製造手順:

化合物 92c (401 mg, 1.6 ミリモル) の NMP (7 mL) 溶液へ NaH (120 mg, 0.58 ミリモル、鉱油中 60% 分散液) を 0℃ で加えた。この反応物を 0℃ で 15 分間攪拌してから、2, 4-ジクロロピリミジン (232 mg, 1.6 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した。この反応物を水 (100 mL) で、0℃ でクエンチして、EA (20 mL x 5) で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濾液を真空中で蒸発させた。残渣を石油エーテル中 30%~100% EtOAc のグラジエントで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 92d (374 mg, 収率 65%) を褐色の固形物として得た。

【0711】

LCMS: R_t = 1.36 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40℃) MS (ESI) m/z=370.0 [M+H]⁺.

化合物 92e の製造手順:

化合物 92d (374 mg, 1.0 ミリモル)、4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリン (207 mg, 1.1 ミリモル)、及び TFA (576 mg, 5.1 ミリモル) のプロパン-2-オール (5.7 mL) 溶液を密封して、50℃ で 16 時間加熱した。この反応混合物を真空中で蒸発させた。残渣を DCM 中 0%~10% MeOH のグラジエントで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 92e (420 mg, 収率 80%) を褐色の固形物として得た。

【0712】

LCMS: R_t = 1.21 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) m/z=520.1 [M+H]⁺.

化合物 92f の製造手順:

化合物 92e (420 mg, 0.81 ミリモル) 及び K₂CO₃ (447 mg, 3.2 ミリモル) の DMSO (8 mL) 溶液へ (R)-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミン (129 mg, 1.1 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 50℃ で 16 時間攪拌した。この反応混合物を氷水 (100 mL) で希釈して、EA (20 mL x 5) で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濾過して、濾液を真空中で蒸発させて、化合物 92f (500 mg, 粗製) を黄色の固形物として得た。

【0713】

LCMS: R_t = 1.51 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) m/z=613.9 [M+H]⁺.

化合物 92g の製造手順:

化合物 92 f (253 mg, 0.41 ミリモル) の MeOH (8 mL) 溶液へパラジウム担持カーボン (88 mg) を加え、生じる混合物を水素雰囲気下に 20℃ で 30 分間攪拌した。次いでこの混合物を濾過して、濾液を真空で蒸発させて、粗製化合物 92 g (241 mg, 粗製) を淡褐色の固形物として得た。

【0714】

LCMS: $R_t = 1.10$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (0.02% F A), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 583.9$ $[M+H]^+$. 化合物 92 h の製造手順:

化合物 92 g (241 mg, 0.41 ミリモル) の DCM (4 mL) 溶液へ塩化 3-クロロプロパノイル (55 mg, 0.43 ミリモル) を 0℃ で滴下した。この反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。次いでこの混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で希釈して、生じる混合物を 12~17℃ で 2 時間攪拌した。この混合物を DCM (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濾液を減圧下に濃縮した。残渣を DCM 中 0%~3% MeOH のグラジエントで溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 92 h (270 mg, 収率 97%) を黄色の固形物として得た。

【0715】

LCMS: $R_t = 1.36$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 673.9$ $[M+H]^+$.

実施例 92 の製造手順:

化合物 92 h (270 mg, 0.40 ミリモル) の MeCN (4 mL) 溶液へ TEA (162 mg, 1.60 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 80℃ で 16 時間加熱した。この反応溶液を真空で蒸発させた。残渣を水 (0.02% アンモニア) 中 0%~60% MeCN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を凍結乾固させて、実施例 92 (120 mg, 収率 47%) を淡褐色の固形物として得た。

【0716】

LCMS: $R_t = 1.33$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (6 ミリモル/L NH₄HCO₃), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 638.0$ $[M+H]^+$.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.7-1.8 (m, 1H) 1.8 (s, 3H) 2.0-2.1 (m, 1H) 2.2 (s, 6H) 2.7 (quin, $J = 7.6$ Hz, 1H) 3.1-3.2 (m, 3H) 3.3-3.3 (m, 1H) 3.3 (br s, 1H) 3.8 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) 5.7 (br d, $J = 10.4$ Hz, 1H) 6.1 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 1H) 6.2 (dd, $J = 17.0, 1.6$ Hz, 1H) 6.4-6.5 (m, 2H) 7.5 (br dd, $J = 11.2, 2.0$ Hz, 1H) 7.5 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H) 7.9 (br d, $J = 6.3$ Hz, 1H) 7.9 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H) 8.3 (dd, $J = 12.1, 7.4$ Hz, 1H) 9.3 (s, 1H) 9.4 (br s, 1H).

実施例 93

N-((5-((4-((5-クロロ-4-フルオロ-2-((2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-((3S,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0717】

10

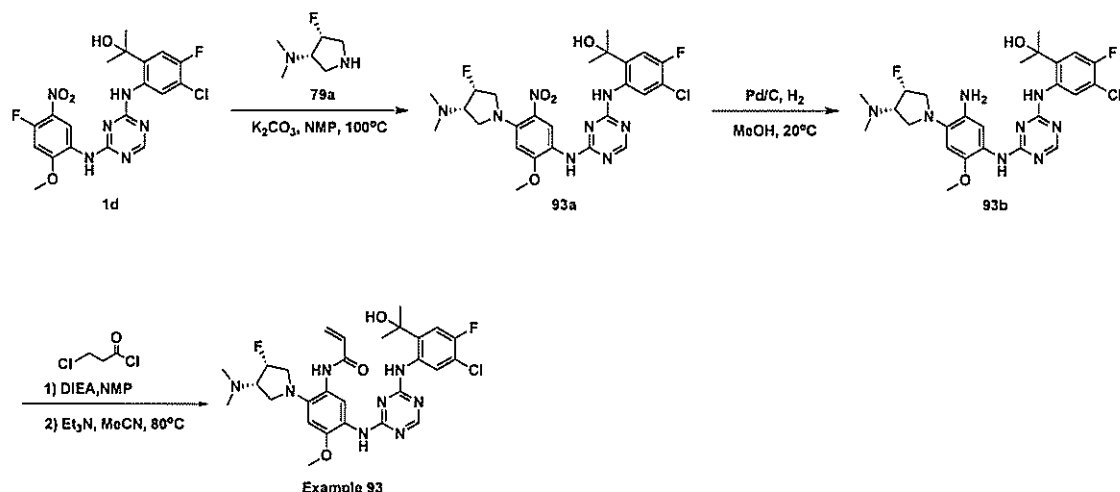
20

30

40

50

【化 1 0 5】



【 0 7 1 8】

化合物 9 3 a の製造手順：

化合物 1 d (1 0 0 m g , 0 . 2 1 ミリモル) の N M P (3 m L) 中の混合物へ化合物 7 9 a (2 8 m g , 0 . 2 1 ミリモル) と炭酸カリウム (7 3 m g , 0 . 5 3 ミリモル) を加え、生じる混合物を $100^\circ C$ で 2 時間加熱した。この混合物を水 (0 . 0 2 % F A) 中 5 % ~ 6 0 % CH_3CN のグラジエントで溶出させる C 1 8 - フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 9 3 a (9 1 m g , 収率 7 4 %) を黄色の固形物として得た。

【 0 7 1 9】

LCMS: $R_t = 0.99$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3 min 5 - 95 % MeCN / 水 (0.02 % F A) , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1 * 50 mm , $40^\circ C$) , MS (ESI) $m/z = 579.0$ [$M+H$] $^+$.

化合物 9 3 b の製造手順：

化合物 9 3 a (9 0 m g , 0 . 1 6 ミリモル) のメタノール (5 m L) 中の混合物へパラジウム担持カーボン (3 0 m g) を加え、生じる混合物を水素雰囲気下に $20^\circ C$ で 1 時間撹拌した。次いでこの混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮して、化合物 9 3 b (7 8 m g , 収率 9 1 %) を黄色の固形物として得た。

【 0 7 2 0】

LCMS: $R_t = 1.24$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3 min 5 - 95 % MeCN / 水 (6 ミリモル / L NH_4HCO_3) , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1 * 50 mm , $40^\circ C$) , MS (ESI) $m/z = 549.1$ [$M+H$] $^+$.

実施例 9 3 の製造手順：

化合物 9 3 b (7 8 m g , 0 . 1 4 ミリモル) の N M P (2 m L) 中の混合物へ塩化アクリロイル (1 3 m g , 0 . 1 4 ミリモル) と D I E A (2 0 m g , 0 . 1 6 ミリモル) を $0^\circ C$ で加え、生じる溶液を $0^\circ C$ で 1 時間撹拌した。この混合物を水 (0 . 0 2 % F A) 中 5 % ~ 5 0 % CH_3CN のグラジエントで溶出させる C 1 8 - フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、実施例 9 3 (4 5 m g , 収率 5 2 %) を白色の固形物として得た。

【 0 7 2 1】

LCMS: $R_t = 0.92$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3 min 5 - 95 % MeCN / 水 (0.02 % F A) , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1 * 50 mm , $40^\circ C$) , MS (ESI) $m/z = 603.1$ [$M+H$] $^+$.

^1H NMR (500 MHz , DMSO- d_6) δ 1.50 (br s , 6 H) 2.25 (s , 6 H) 2.54-2.66 (m , 1 H) 3.38-3.48 (m , 3 H) 3.78 (s , 3 H) 3.79-3.87 (m , 1 H) 5.17-5.34 (m , 1 H) 5.21 (

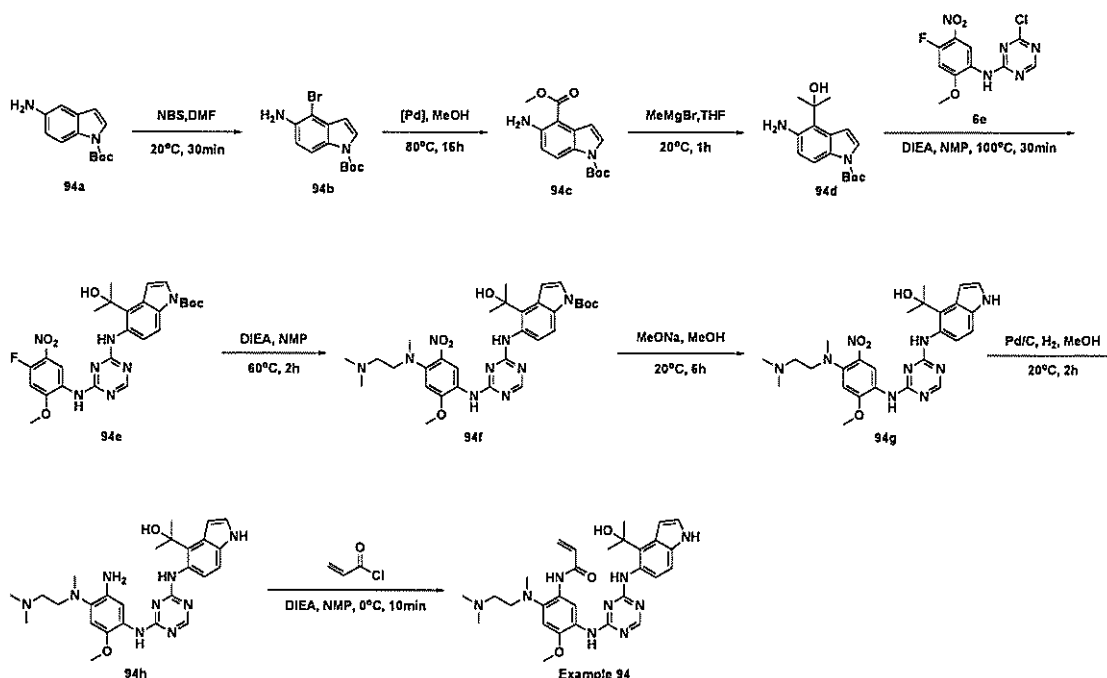
br s, 1H) 5.32 (br s, 1H) 5.68 (br d, $J=11.03$ Hz, 1H) 6.18 (br d, $J=16.71$ Hz, 1H) 6.27 (br s, 1H) 6.46 (br dd, $J=17.02, 10.09$ Hz, 2H) 6.95-7.40 (m, 2H) 8.21 (br s, 2H) 8.52-9.11 (m, 1H) 9.37 (br s, 1H) 10.12 (br s, 1H).

実施例 9 4

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(4-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0722】

【化106】



【0723】

化合物 94 b の製造手順：

化合物 94 a (3.0 g, 12.9 ミリモル) の DMF (10 mL) 中の混合物へ NBS (2.3 g, 12.9 ミリモル) を加え、生じる混合物を 20°C で 30 分間攪拌した。この混合物を水 (50 mL) で希釈して EtOAc (50 mL) で抽出した。この有機層を真空で濃縮し、残渣を石油エーテル中 5%~50% EtOAc のグラジエントで溶出させるフラッシュシリカクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 94 b (2.0 g, 収率 50%) を黄色の固形物として得た。

【0724】

LCMS: $R_t = 1.54$ 分 / 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN / 水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z=313.2$ $[M+H]^+$.

化合物 94 c の製造手順：

化合物 94 b (1.6 g, 5.1 ミリモル) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルーホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (200 mg, 0.25 ミリモル) のメタノール (15 mL) 中の混合物へ TEA (1 g, 9.9 ミリモル) を加えた。生じる混合物を一酸化炭素雰囲気下に 80°C で 16 時間加熱した。この混合物を真空で濃縮し、残渣を水 (0.02% FA) 中 5%~80% MeCN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 94 c (350 mg, 収率 24%) を黄色の固形物として得た。

【0725】

LCMS: $R_t = 1.49$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z=291.3$ [M+H]⁺.

化合物 94d の製造手順：

化合物 94c (300mg, 1.0ミリモル) の THF (10mL) 中の混合物へ MeMgBr (10mL, THF 中 3M) を加え、生じる混合物を窒素雰囲気下に 20°C で 1 時間攪拌した。次いでこの混合物を水 (50mL) で希釈して EtOAc (50mL) で抽出した。この有機層を真空で濃縮し、残渣を水 (0.02% FA) 中 5%~70% MeCN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 1d (120mg, 収率 40%) を黄色の固形物として得た。

10

【0726】

LCMS: $R_t = 1.39$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min5-95% MeCN /水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z=291.3$ [M+H]⁺.

化合物 94e の製造手順：

化合物 94d (120mg, 0.41ミリモル) の NMP (5mL) 中の混合物へ化合物 6e (130mg, 0.43ミリモル) と DIEA (150mg, 1.2ミリモル) を加え、生じる混合物を 100°C で 30 分間攪拌した。次いでこの混合物を水 (0.02% FA) 中 5%~70% MeCN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 94e (110mg, 収率 48%) を黄色の固形物として得た。

20

【0727】

LCMS: $R_t = 1.52$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min-5-95% MeCN /水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z=554.2$ [M+H]⁺.

化合物 94f の製造手順：

化合物 94e (110mg, 0.20ミリモル) の NMP (5mL) 中の混合物へ N,N'-トリメチルエチレンジアミン (30mg, 0.29ミリモル) と DIEA (40mg, 0.31ミリモル) を加え、生じる混合物を 60°C で 2 時間攪拌した。次いでこの混合物を水 (0.02% FA) 中 5%~60% MeCN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物 94f (120mg, 収率 95%) を黄色の固形物として得た。

30

【0728】

LCMS: $R_t = 1.04$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min-5-95% MeCN /水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z=636.2$ [M+H]⁺.

化合物 94g の製造手順：

化合物 94f (110mg, 0.17ミリモル) のメタノール (5mL) 中の混合物へナトリウムメトキシド (500mg, 4.0ミリモル) を加え、生じる混合物を 20°C で 6 時間攪拌した。次いでこの混合物を水 (50mL) で希釈して EtOAc (50mL) で抽出した。この有機層を真空で濃縮して、化合物 94g (75mg, 収率 81%) を黄色の固形物として得た。

40

【0729】

LCMS: $R_t = 0.78$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min-5-95% MeCN /水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z=536.2$ [M+H]⁺.

化合物 94h の製造手順：

化合物 94g (40mg, 0.075ミリモル) のメタノール (5mL) 中の混合物へパラジウム担持カーボン (20mg) を加え、生じる混合物を水素雰囲気下に 20°C で 2

50

時間攪拌した。次いでこの混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して、化合物 94h (32 mg, 収率 85%) を褐色の固形物として得た。

【0730】

LCMS: $R_t = 0.67$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min-5-95% MeCN /水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 506.3$ $[M+H]^+$.

実施例 94 の製造手順:

化合物 94h (32 mg, 0.063 ミリモル) の NMP (2 mL) 中の混合物へ塩化アクリロイル (7 mg, 0.077 ミリモル) と DIEA (20 mg, 0.15 ミリモル) を 0°C で加え、生じる溶液を 0°C で 10 分間攪拌した。この混合物を水 (0.02% FA) 中 5%~60% MeCN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、実施例 94 (14 mg, 収率 39%) を白色の固形物として得た。

【0731】

LCMS: $R_t = 0.70$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min-5-95% MeCN /水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 560.3$ $[M+H]^+$.

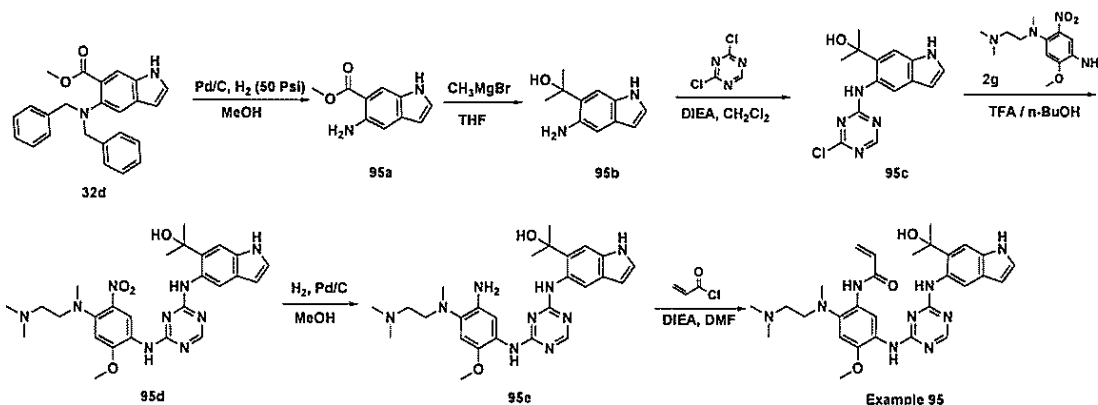
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.69 (s, 7 H) 2.22 (s, 7 H) 2.34 (br t, $J=5.83$ Hz, 2H) 2.70 (s, 3H) 2.87 (br t, $J=5.67$ Hz, 2H) 3.77 (br s, 3H) 5.69-5.78 (m, 1H) 5.92 (br s, 1H) 6.23 (dd, $J=17.02$, 1.89 Hz, 1H) 6.30-6.47 (m, 1H) 6.56-6.71 (m, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.06-7.29 (m, 2H) 7.65 (br s, 1H) 8.09-8.27 (m, 1H) 8.12-8.57 (m, 1H) 8.46 (br s, 1H) 10.09 (br s, 2H) 10.86-11.07 (m, 1H).

実施例 95

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(6-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0732】

【化107】



【0733】

化合物 95a の製造手順:

化合物 32d (3.0 g, 8.10 ミリモル) の MeOH (50 mL) 溶液へ Pd/C (300 mg) を加えた。生じる混合物を H_2 で 3 回パージして脱気してから、 H_2 (水素バルーン, 15 Psi) 下に 29~40°C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 95a (1.48 g, 収率 95.5%) を褐色の固形物として得た。

【0734】

LCMS: $R_t = 1.440$ 分/ 10-80CD_3MIN_220&254 クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) $m/z = 191.1$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.42 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.16 (br s, 1H), 5.91 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H).

化合物 95b の製造手順：

化合物 95a (1.3 g, 6.84 ミリモル) の THF (100 mL) 溶液へ CH_3MgBr (9.1 mL, エーテル中 3 M) を 0~5℃ で加えた。この混合物を 29~40℃ で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (20 mL) の添加によってクエンチしてから EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。この有機層を塩水 (3 x 100 mL) で洗浄し、乾燥させて真空中で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 20/1) によって精製して、化合物 95b (1.1 g, 収率 84.6%) を褐色の固形物として得た。

10

【0735】

LCMS: R_t = 0.880 分/ 10-80CD_7MIN_220&254 クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) m/z = 191.1 [$M+H$] $^+$.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (br s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.78-6.62 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.18 (br s, 1H), 4.92 (br s, 2H), 1.56 (s, 6H).

化合物 95c の製造手順：

化合物 95b (200 mg, 1.05 ミリモル) 及び DIEA (204 mg, 1.58 ミリモル) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液へ 2, 4-ジクロロ-1, 3, 5-トリアジン (174 mg, 1.16 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 25~33℃ (室温) で 2 時間攪拌した。この反応物を減圧下に濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5/1) によって精製して、化合物 95c (200 mg, 収率 62.7%) を褐色の固形物として得た。

20

【0736】

LCMS: R_t = 0.717 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z = 285.9 [$M-18$] $^+$.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.13-9.72 (m, 1H), 8.56-8.41 (m, 1H), 8.35-8.09 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.65-6.51 (m, 1H), 1.76 (s, 6H).

化合物 95d の製造手順：

化合物 95c (190 mg, 0.63 ミリモル) 及び化合物 2 g (168 mg, 0.63 ミリモル) の $n\text{-BuOH}$ (5 mL) 溶液へ TFA (0.05 mL) を加えた。生じる混合物を 25~33℃ で 3 時間攪拌した。この反応物に 10 mL の水を加えて、この混合物を EtOAc (10 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (10 mL x 3) で洗浄し、乾燥させて真空中で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルでの分取用 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=15/1$ (v/v)) によって精製して、化合物 95d (250 mg, 収率 73%) を赤色の固形物として得た。

30

【0737】

LCMS: R_t = 0.728 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 518.3 [$M-18$] $^+$.

化合物 95e の製造手順：

化合物 95d (190 mg, 0.35 ミリモル) の MeOH (3 mL) 溶液へ N_2 保護下に Pd/C (20 mg) を加えた。この混合物を H_2 (水素バルーン, 15 Psi) 下に 26~33℃ で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して減圧下に濃縮して、化合物 95e (100 mg, 収率 75%) を褐色のオイルとして得た。

40

【0738】

LCMS: R_t = 0.703 分/ 5-95AB_1.5 min_220&254 クロマトグラフィー (MERCK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z = 506.4 [$M+H$] $^+$.

実施例 95 の製造手順：

化合物 95d (100 mg, 0.20 ミリモル) 及び DIEA (38 mg, 0.30 ミリモル) の DMF (1 mL) 溶液へ DMF (1 mL) 中の塩化アクリロイル (18 mg, 0.20 ミリモル) を加えた。生じる混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。この反応物を分

50

取用 HPLC [カラム: Waters Xbridge 150 * 255 μm ; 条件: 25 ~ 55 % B (A: 0.05 % アンモニア; B: CH_3CN); 流速: 25 mL / 分] によって精製した。所望の化合物を含有する画分を凍結乾燥させて、実施例 95 (13.6 mg, 収率 12.2 %) を白色の固形物として得た。

【0739】

LCMS: $R_t = 1.908$ 分 / 10-80CD_3MIN_220&254 クロマトグラフィー (XBrige Shield RP18 2.1*50mm), MS (ESI) $m/z = 560.3$ [$M+H$] $^+$.

HPLC: $R_t = 3.44$ 分 / 10-80_CD_1.2mL.MET (XBridge Shield RP 18 2.1*50mm 5 μm).

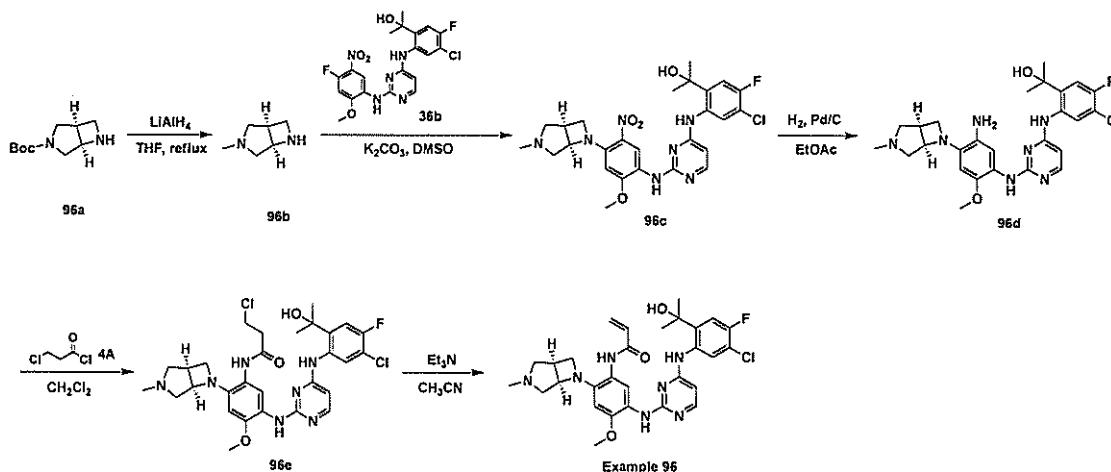
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.87 (br s, 1H), 10.04 (br s, 2H), 8.43 (br s, 1H), 8.19 (br s, 2H), 7.28 (br s, 2H), 7.02 (br s, 1H), 6.41 (br d, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.22 (br d, $J=16.4$ Hz, 2H), 5.91 (br s, 1H), 5.74 (br d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.90 (br s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.42-2.12 (m, 8H), 1.57 (s, 6H).

実施例 96

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((1S, 5R)-3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)フェニル)アクリルアミド

【0740】

【化108】



【0741】

化合物 96b の製造手順:

化合物 LiAlH_4 (230 mg, 6.05 ミリモル) の THF (8 mL) 溶液へ化合物 96a (300 mg, 1.51 ミリモル) を加えた。生じる灰色の混合物を 75 $^{\circ}\text{C}$ で 14 時間加熱した。室温へ冷やした後で、この反応物を THF (15 mL) で希釈して、 H_2O (0.2 mL)、15 % NaOH 水溶液 (0.2 mL)、及び H_2O (0.6 mL) で連続的に処理してからさらに 30 分間攪拌して、 Na_2SO_4 を加えた。この混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮して、化合物 96b (130 mg, 収率 77 %) を黄色のオイルとして得た。

【0742】

LCMS: $R_t = 0.079$ 分 / 0-60AB_2MIN_50_E クロマトグラフィー (Xtimate C18, 2.1*30mm, 3 μm), MS $m/z = 113.1$ [$M+H$] $^+$.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.24 (dd, $J=4.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.38 (dd, $J=4.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H).

化合物 96c の製造手順：

化合物 36b (200mg, 0.43ミリモル) 及び K_2CO_3 (119mg, 0.86ミリモル) の DMSO (2mL) 溶液へ化合物 96b (58mg, 0.86ミリモル) を加えた。この反応混合物を 50℃で 14時間攪拌すると、その間にその色は、黄色から橙色へ変化した。この反応混合物を H_2O (30mL) 中へ攪拌しながら滴下し、沈殿した固形物を濾過によって回収した。この固形物を CH_2Cl_2 (20mL) 中へ溶かし、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、化合物 96c (220mg, 収率 92%) を橙色の固形物として得た。

【0743】

LCMS: R_t = 0.667 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 558.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.09 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.02 (dd, $J=4.4, 6.4$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.96 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (dd, $J=5.2, 10.0$ Hz, 1H), 1.85 (dd, $J=4.4, 11.2$ Hz, 1H), 1.67 (br s, 3H), 1.66 (s, 3H).

化合物 96d の製造手順：

化合物 96c (220mg, 0.39ミリモル) の EtOAc (10mL) 溶液へ Pd/C (10%, 30mg) を加えた。この反応混合物を H_2 バルーン (15Psi) 下に 8~13℃で 15時間攪拌してから、35℃でさらに 15時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して、化合物 96d (180mg, 収率 87%) を黒色の固形物として得た。

【0744】

LCMS: R_t = 0.640 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 528.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.15 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.01 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=4.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 1H), 3.01 (br d, $J=10.4$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (br dd, $J=6.0, 10.0$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=4.4, 10.8$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

化合物 96e の製造手順：

化合物 96d (176mg, 0.33ミリモル) の CH_2Cl_2 (3mL) 溶液へ化合物：塩化 3-クロロプロパノイル (42mg, 0.33ミリモル) を氷水浴中で滴下した。生じる黒色の混合物を 5~10℃で 1.5時間攪拌すると、固形物が析出した。この反応混合物へ $NaHCO_3$ 水溶液 (10mL) を加えてさらに 2時間攪拌してから、室温で 12時間静置した。水相を分離させて、 CH_2Cl_2 (15mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (10mL) と塩水 (10mL) で連続的に洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて真空で濃縮して、表題化合物 96e (164mg, 収率 59%) を濃緑色の固形物として得た。

【0745】

LCMS: R_t = 0.683 分/ 5-95AB_220&254.lcm クロマトグラフィー (MERCK RP18 2.5-2mm), MS (ESI) m/z = 618.1 $[M+H]^+$.

実施例 96 の製造手順：

化合物 96e (164mg, 0.19ミリモル) の CH_3CN (5mL) 溶液へ Et_3N (79mg, 0.78ミリモル) を加えた。生じる黒色の混合物を 80℃で 14時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して粗製の残渣を得て、これを MeOH (2mL) で溶かし、最初に分取用 TLC (CH_2Cl_2 : MeOH = 5 : 1 (v/v)) によって精製して、不純な生成物を深赤色の固形物として得た。これをさらに分取用 HPLC (カラム：

10

20

30

40

50

Xbridge 150*30mm*10 μ m; 条件: 37~67% B (A: 0.05% 水酸化アンモニウム、B: CH₃CN); 流速: 25ml/分) によって精製してから凍結乾燥させて、実施例 96 (31.3mg, 収率 28%) を淡黄色の固形物として得た。

【0746】

LCMS: R_t = 1.225 分/ 10-80AB_4min_220&254. lnm クロマトグラフィー (Xtimate C18 2.1*30mm), MS (ESI) m/z=582.1[M+H]⁺.

HPLC: R_t = 2.10 分/ 10-80AB_1.2ml.met (Ultimate C18 3.0um 3.0*50mm).
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.35 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.05 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.46-6.31 (m, 3H), 6.25 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=3.6, 7.6 Hz, 1H), 5.40 (br s, 1H), 4.61 (dd, J=4.0, 6.4 Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 4H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (dd, J=6.4, 10.0 Hz, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 6H).

10

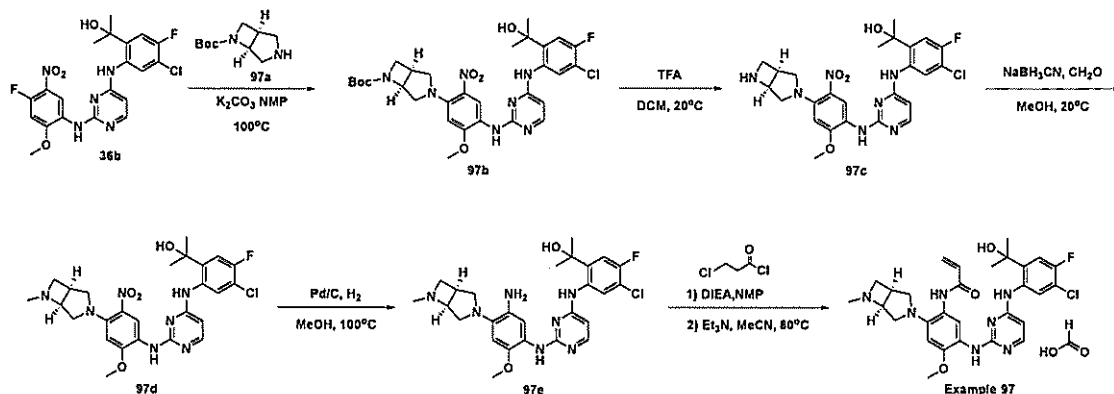
実施例 97

N-(5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メトキシ-2-((1S, 5S)-6-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル)フェニル)アクリルアミド・ギ酸塩

【0747】

【化109】

20



30

【0748】

この合成は、実施例 89 に類似した実験手順に従って、ギ酸塩型の実施例 97 を薄黄色の固形物として得た。

LCMS: R_t = 0.75 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min-5-95% MeCN /水 (0.02% FA), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7um, 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) m/z=582.0 [M+H]⁺.

40

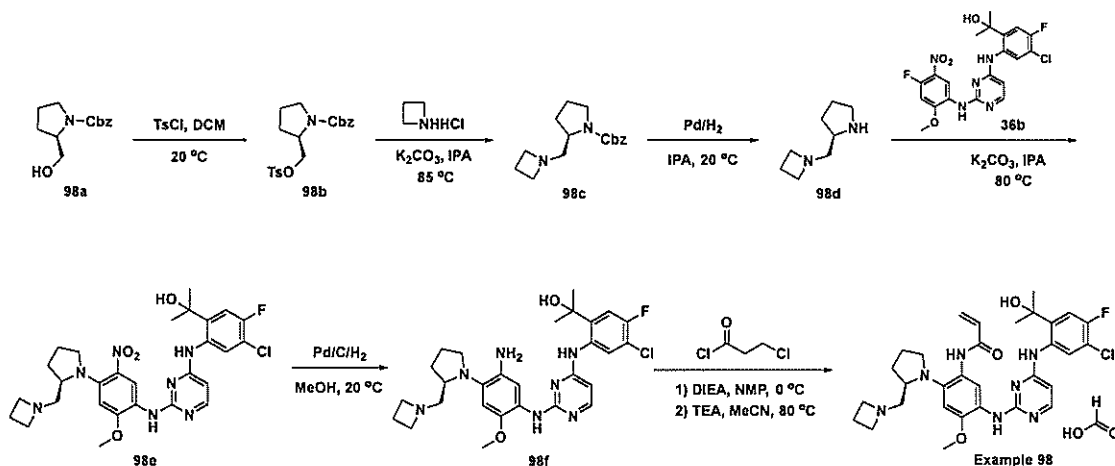
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.28 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.55 (dd, J = 17.1, 10.3 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 17.1, 2.0 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58-3.53 (m, 4H), 3.21 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 1.50 (s, 6H).

実施例 98

(R)-N-(2-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル)-5-(4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フ

50

エニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
・ギ酸塩
【0749】
【化110】



10

20

【0750】

化合物98bの製造手順：

化合物98a (0.70 g, 3.0ミリモル)のDCM (5 mL) 溶液へ塩化トシル (684 mg, 3.6ミリモル) とピリジン (1.79 mL, 22ミリモル) を0℃で加えた。生じる混合物を20℃で16時間攪拌した。この混合物を1 N HCl (10 mL) で希釈して、DCM (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濾液を減圧下に蒸発させて粗生成物を得て、これを石油エーテル中0%~10% EtOAcのグラジエントで溶出させるフラッシュシリカクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物98b (1.1 g, 収率75%) を無色のオイルとして得た。

30

【0751】

LCMS: $R_t = 1.55$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min-5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 390$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物98cの製造手順：

化合物98b (0.47 g, 1.2ミリモル) のNMP (10 mL) 溶液へ塩酸アゼチジン (673 mg, 7.2ミリモル) と炭酸カリウム (995 mg, 7.2ミリモル) を加えた。この混合物を85℃で16時間攪拌した。この混合物を水 (20 mL) で希釈して、EtOAc (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濾液を減圧下に蒸発させて粗生成物を得て、これを水 (0.02% FA) 中0~50% CH_3CN のグラジエントで溶出させるC18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、化合物98c (0.20 g, 収率60%) を無色のオイルとして得た。

40

【0752】

LCMS: $R_t = 0.94$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min-5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40℃), MS (ESI) $m/z = 275$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物98dの製造手順：

化合物98c (90 mg, 0.30ミリモル) のIPA (5 mL) 溶液へパラジウム担持カーボン (10 mg) を加えた。生じる混合物を水素雰囲気下に20℃で16時間攪拌

50

した。この混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して粗製化合物 98d (70mg, 粗製) を得て、これを次の工程に直接使用した。

【0753】

LCMS: $R_t = 0.24$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min-5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 141$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 98e の製造手順:

化合物 98d (70mg, 0.50 ミリモル) の IPA (10 mL) 溶液へ炭酸カリウム (90mg, 0.65 ミリモル) と化合物 36b (150mg, 0.32 ミリモル) を加えた。生じる混合物を窒素雰囲気下に 80°C で 16 時間加熱した。次いでこの混合物を濾過して、濾液を減圧下に除去した。残渣を水 (20 mL) で希釈して EtOAc (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濾液を減圧下に蒸発させて、化合物 98e (150mg, 収率 80%) を赤色の固形物として得た。

【0754】

LCMS: $R_t = 1.52$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min-5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3), Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C) MS (ESI) $m/z = 586$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 98f の製造手順:

化合物 98e (70mg, 0.12 ミリモル) の MeOH (15 mL) 溶液へパラジウム担持カーボン (20mg) を加えた。生じる混合物を水素雰囲気下に 20°C で 2 時間攪拌した。この混合物を濾過して、濾液を真空で濃縮して、化合物 98f (50mg, 収率 60%) を黄色の固形物として得た。

【0755】

LCMS: $R_t = 1.16$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min-5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3 , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 556$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 98 の製造手順:

化合物 98f (40mg, 0.070 ミリモル) 及び DIEA (10mg, 0.080 ミリモル) の NMP (3 mL) 溶液へ塩化 3-クロロプロピオニル (10mg, 0.080 ミリモル) を 0°C で加えた。次いで MeCN (3 mL) と TEA (1 mL) を加えて、生じる混合物を 80°C で 16 時間加熱した。この混合物を真空で濃縮して、残渣を水 (0.02% FA) 中 0~30% CH_3CN のグラジエントで溶出させる C18-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、ギ酸塩型の実施例 98 (3.9mg, 収率 8.9%) を白色の固形物として得た。

【0756】

LCMS: $R_t = 1.16$ 分/ 3 min クロマトグラフィー (3min-5-95% MeCN /水 (6 ミリモル/L NH_4HCO_3 , Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1*50 mm, 40°C), MS (ESI) $m/z = 610.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.57 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.35-6.03 (m, 3H), 5.70 (dd, $J = 10.4, 1.9$ Hz, 1H), 3.97-3.68 (m, 4H), 3.11 (dq, $J = 22.2, 6.8$ Hz, 4H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.98-1.71 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 6H).

生物学の実施例:

下記に記載されるのは、野生型 EGFR (及び他のタンパク質キナーゼ) に比較した EGFR 変異体の選択的阻害剤として提供される化合物の生理活性を測定するために使用されるアッセイである。

【0757】

実施例 99：EGFR 変異又はHER2 変異のある細胞系

初期の試験管内 (in vitro) 効力分析の目的のために、レンチウイルス系を使用して、異なるEGFR 変異又はHer2 変異のある細胞系を産生することができる。

【0758】

具体的には、ヒトEGFRエクソン20 V769__D770 insASVをレンチウイルス導入ベクターのpMT143 (Sunbio Co. 社) ヘサブクロニングしてから前記レンチウイルス導入ベクターとレンチウイルスパッケージングプラスミドを293T/17 (American Type Culture Collection (ATCC), CRL-11268) 細胞中へトランスフェクトして、ヒトEGFR V769__D770 insASVをコードする組換えレンチウイルスを産生することによって、ヒトEGFR エクソン20 ASV挿入変異のある細胞系を産生する。IL-3 依存性増殖のために、親株のBa/F3 (DSMZ, カタログ番号: ACC-300) 細胞を、10% FBSを補充して、WEHI-3B細胞系 (DSMZ, カタログ番号: ACC-26) の10%容量条件培地をマウスIL3の供給源とするRPMI1640培地 (Life Technology, カタログ番号: 11835-055) において培養した。EGFRエクソン20V769__D770 insASV形質導入Ba/F3細胞系を産生するために、親株のBa/F3細胞を組換えEGFR V769__D770 insASVレンチウイルスで感染させてから、1μg/mLのピューロマイシン選択とIL3 枯渇を続けた。生じる細胞系は、リン酸化EGFRタンパク質を恒常的に発現して、IL3の非存在下で増殖するので、これを試験管内 (in vitro) PDアッセイと抗増殖アッセイに使用し得た。

10

20

【0759】

ヒトHer2エクソン20挿入変異YVMAをレンチウイルス導入ベクターのpMT143 (Sunbio Co. 社) ヘサブクロニングしてから前記レンチウイルス導入ベクターとレンチウイルスパッケージングプラスミドを293T/17 (American Type Culture Collection (ATCC), CRL-11268) 細胞中へトランスフェクトして、ヒトHer2エクソン20挿入変異YVMAをコードする組換えレンチウイルスを産生することによって、ヒトHer2エクソン20挿入変異YVMAのある細胞系を産生する。親株のNIH-3T3細胞を、10% NBCSを補充したDMEM培地 (Life Technology, カタログ番号11835-055) において培養した。Her2エクソン20挿入YVMA形質導入NIH-3T3細胞系を産生するために、その親株細胞を組換えHer2エクソン20挿入YVMAレンチウイルスで感染させてから、1.0μg/mLのピューロマイシン選択を続けた。生じる細胞系は、リン酸化Her2タンパク質を発現して、その増殖をその変異遺伝子に依存したので、これを試験管内 (in vitro) PDアッセイと抗増殖アッセイに使用し得た。

30

【0760】

組換えヒトEGFRエクソン20H773__V774 insNPH Ba/F3細胞系は、Crown Bioscience 社 (中国) (カタログ番号: C2058) より購入した。組換えヒトEGFRエクソン20H769__V770 insASV Ba/F3細胞系と同様に、この組換えヒトEGFRエクソン20H773__V774 insNPH Ba/F3細胞系も、リン酸化EGFRタンパク質を恒常的に発現して、IL3の非存在下で増殖するので、これを試験管内 (in vitro) PDアッセイと抗増殖アッセイに使用し得た。

40

【0761】

NCI-H1975細胞系 (CRL5908TM) は、点変異のEGFR L858RとT790Mとともに含有して、American Type Culture Collection (ATCC) より購入した。

【0762】**実施例 100：EGFR (野生型) 及びEGFR 変異体の効力評価**

EGFR 変異体と野生型EGFRに対する化合物の阻害活性と選択性について、野生型EGFR細胞系A-431 (American Type Culture Collection (ATCC), CRL-1555TM) と実施例99に記載のような変異体細胞系を使用することによって評価し

50

た。

【0763】

試験の1日前に、野生型細胞又は変異体細胞を、1% FBSを補充した対応する増殖培地を含む96ウェルプレートに適正な濃度で播いて、一晚インキュベートした。翌日、系列濃度の試験化合物をこのプレートの個々のウェル中へ加えて、このプレートを37℃、5% CO₂で4時間インキュベートした。野生型EGFR細胞系では、100 ng/mlの組換えhEGF (RD, カタログ番号: 236-EG) で10分間の追加刺激を、試験化合物とのインキュベーションの後とMSDキットによる分析の前に実施すべきである。

【0764】

次いで、各ウェル中の細胞のEGFR (Y1068) リン酸化レベル (活性) について、「MULTI-SPOT (登録商標) 96 4-Spot HBプロトタイプEGFR三重分析: pEGFR (Tyr1068), pEGFR (Tyr1173), 全EGFR」と呼ばれるMSDキットを製造業者の説明書 (MESO SCALE DISCOVERY, カタログ番号: N45ZB-1) に従って用いて測定した。このアッセイは、MSD SECTOR (登録商標) Imagerを用いて細胞のリン酸化EGFRと全EGFRをともに決定するための電気化学発光法であって、この機械によってp-EGFR/全EGFRの比率をもたらすことができる。各ウェル中の細胞のHer2 (Y1248) リン酸化レベル (活性) については、「Phospho-ErbB2 (Tyr1248) アッセイ: 全細胞溶解液キット」と呼ばれるMSDキットを製造業者の説明書 (MESO SCALE DISCOVERY, カタログ番号: K151CLD-3) に従って用いて測定した。このアッセイは、MSD SECTOR (登録商標) Imagerを用いて細胞のリン酸化Her2と全Her2をともに決定するための電気化学発光法 (MESO SCALE DISCOVERY) であって、この機械によってp-Her2/全Her2の比率をもたらすことができる。阻害百分率は、式: %阻害 = $100 \times [1 - (\text{試料ウェルの比} - \text{最小対照ウェルの比}) / (\text{最大の比} - \text{最小対照ウェルの比})]$ に基づいて算出した。IC₅₀値は、Prism GraphPad 7.0 又はMicrosoft Xlfit ソフトウェアを使用して、最適曲線における50%阻害に必要とされる化合物の濃度として計算した。

【0765】

表2: 各細胞系についての活性阻害試験の諸変数

【0766】

10

20

30

40

50

【表 3】

細胞	播種濃度	試験化合物の系列濃度
Ba/F3 EGFR NPH ins	50000 細胞/ウェル	3 μ M, 0.3 μ M, 0.1 μ M, 0.03 μ M, 0.01 μ M, 0.003 μ M, 0.001 μ M, 0.0001 μ M
Ba/F3 EGFR ASV ins	50000 細胞/ウェル	3 μ M, 0.3 μ M, 0.1 μ M, 0.03 μ M, 0.01 μ M, 0.003 μ M, 0.001 μ M, 0.0001 μ M
NCI-H1975 EGFR L858R/T790M	20000 細胞/ウェル	1 μ M, 0.1 μ M, 0.03 μ M, 0.01 μ M, 0.003 μ M, 0.001 μ M, 0.0003 μ M, 0.00003 μ M
Her2 YVMains	20000 細胞/ウェル	3 μ M, 0.3 μ M, 0.1 μ M, 0.03 μ M, 0.01 μ M, 0.003 μ M, 0.001 μ M, 0.0001 μ M
WT EGFR	20000 細胞/ウェル	3 μ M, 0.3 μ M, 0.1 μ M, 0.03 μ M, 0.01 μ M, 0.003 μ M, 0.001 μ M, 0.0001 μ M

【0767】

表3は、上記に記載のEGFR阻害アッセイにおける、本開示の例示化合物と陽性対照としての他のEGFR阻害剤の活性を示す。EGFR変異体と野生型EGFRに対する試験化合物の選択性については、各試験化合物のデータに基づいて評価することができる。化合物番号は、表1中の化合物番号に対応する。

【0768】

表3．例示化合物のEGFR（変異体及び野生型）細胞リン酸化阻害データ

【0769】

【表 4 - 1】

化合物	EGFR エクソン 20 NPH 挿入 IC ₅₀ (nM)	EGFR エクソン 20 ASV 挿入 IC ₅₀ (nM)	EGFR L858R 及 び T790M 変異 IC ₅₀ (nM)	Her2 エクソン 20 YVMA 挿入 IC ₅₀ (nM)	EGFR 野生型 A431 IC ₅₀ (nM)
1	422.7	385.7	5.2	318.2	599.2
2	19.7	13.4	0.5	4.6	21.3
3	296.0	92.4	3.1	51.2	103.0
4	8.2	6.1	0.4	5.5	11.1
5	271.1	170.3	6.3	36.2	90.3
6	381.3	191.4	8.4	97.3	102.8
7	46.6	40.5	1.7	19.7	88.1
8	91.1	116.9	2.9	25.7	43.1
9	51.3	62.5	2.0	13.9	131.2
10	119.1	73.4	2.6	230.8	62.6
11	9.7	6.9	0.3	3.0	7.6
12	10.8	6.4	0.3	3.4	7.6
13	40.1	22.9	1.1	36.4	20.6
14	38.4	26.5	1.1	15.8	31.3
15	15.1	7.5	0.4	3.8	8.2
16	36.0	35.1	0.9	16.5	47.6
17	13.0	7.8	0.3	6.1	13.5
18	61.1	42.4	1.1	22.1	58.9
19	46.5	29.7	0.9	21.3	29.7
20	25.3	9.4	0.5	11.3	27.2
21	6.8	2.3	0.2	1.7	5.1
22	11.2	8.7	0.4	5.5	12.2
23	320.7	87.6	1.3	52.7	100.6
24	65.0	30.0	1.0	49.0	104.5
25	376.0	388.4	7.9	534.1	838.5
26	43.5	40.5	1.3	9.5	103.4
27	28.3	19.4	0.7	15.6	34.8
28	50.6	21.7	1.4	15.2	42.1
29	22.9	17.4	1.0	7.6	45.3
30	11.1	5.7	0.5	5.5	13.2
31	13.8	5.0	0.5	4.3	5.5
32	14.8	3.7	0.4	7.8	11.0
33	14.0	6.9	0.6	7.8	12.2
34	6.2	4.4	0.5	4.2	6.0
35	9.2	5.4	0.5	4.7	13.9

【 0 7 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

化合物	EGFR エクソン 20 NPH 挿入 IC ₅₀ (nM)	EGFR エクソン 20 ASV 挿入 IC ₅₀ (nM)	EGFR L858R 及 び T790M 変異 IC ₅₀ (nM)	Her2 エクソン 20 YVMA 挿入 IC ₅₀ (nM)	EGFR 野生型 A431 IC ₅₀ (nM)
36	14.4	12.4	0.9	5.3	45.9
37	8.5	8.1	0.5	3.3	9.5
38	19.6	8.0	0.9	9.3	18.9
39	45.6	29.9	1.8	13.2	30.1
40	10.9	13.0	0.9	5.0	19.3
41	12.6	6.7	0.8	9.0	13.1
42	35.8	63.3	1.8	33.9	133.2
43	3.9	5.9	0.3	2.9	8.1
44	6.8	12.5	0.5	8.0	30.9
45	2.9	6.5	0.3	3.0	7.6
46	2.5	6.4	0.2	1.7	8.7
47	5.6	10.1	0.3	4.4	23.8
48	11.1	16.2	0.4	2.8	28.4
49	19.6	9.6	0.5	6.2	22.8
50	2627.9	308.5	19.0	381.9	1109.0
51	28.6	16.1	1.0	19.9	12.6
52	20.4	20.4	1.1	7.5	80.4
53	30.0	25.8	1.1	10.9	138.6
54	29.9	39.4	2.4	14.2	60.5
55	20.1	9.8	0.8	8.4	30.9
56	17.8	15.5	1.0	7.8	35.4
57	8.5	7.1	0.4	2.6	10.5
58	296.8	77.3	3.6	116.9	626.6
59	16.4	13.3	0.5	3.5	25.7
60	28.9	22.3	1.3	11.6	50.7
61	14.2	12.3	0.4	9.0	18.0
62	19.3	10.7	0.5	11.4	27.4
63	5.9	6.4	0.4	1.4	14.3
64	267.4	239.9	7.1	142.9	555.2
65	314.6	357.7	7.9	187.6	479.3
66	20.8	9.6	0.6	8.2	23.6
67	13.6	10.1	0.6	4.3	26.6
68	31.5	27.0	1.7	15.3	135.6
69	46.3	20.2	1.2	33.1	56.2
70	67.5	22.3	1.5	15.7	71.2
71	51.0	31.1	1.3	19.6	213.0

【 0 7 7 1】

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

化合物	EGFR エクソン 20 NPH 挿入 IC ₅₀ (nM)	EGFR エクソン 20 ASV 挿入 IC ₅₀ (nM)	EGFR L858R 及 び T790M 変異 IC ₅₀ (nM)	Her2 エクソン 20 YVMA 挿入 IC ₅₀ (nM)	EGFR 野生型 A431 IC ₅₀ (nM)
72	18.7	8.0	0.6	8.9	26.2
73	22.6	8.6	0.7	12.2	27.8
74	65.1	34.4	0.4	52.6	132.7
75	27.9	18.5	3.7	10.8	42.6
76	27.9	102.8	1.8	11.6	596.3
77	44.8	50.8	1.7	21.5	303.1
78	24.6	16.4	0.3	19.7	69.4
79	29.5	43.2	1.3	18.8	355.9
80	95.0	36.8	4.5	51.8	349.5
81	81.5	NA	1.1	302.6	NA
82	13.8	17.2	0.9	7.0	97.8
83	239.0	154.1	5.0	87.6	1005.2
84	259.2	115.7	0.4	1555.7	604.5
85	35.5	32.1	0.5	71.6	68.5
86	21.5	17.9	0.6	9.3	194.9
87	51.2	51.9	1.0	21.2	361.7
88	10.1	7.5	0.5	4.5	27.8
89	14.8	23.0	0.7	6.8	147.6
90	30.8	57.2	1.4	27.6	356.6
91	26.2	41.2	1.5	22.5	183.1
92	79.9	71.2	1.7	26.0	764.7
93	33.1	19.4	1.6	15.1	51.6
94	28.5	17.7	0.7	4.4	28.9
95	7.1	6.2	0.3	2.2	3.5
96	13.5	7.1	0.4	2.1	50.4
97	17.4	14.4	0.7	2.8	160.1
98	19.1	21.4	0.9	3.1	190.2
アフアチニブ	20.8	14.0	4.6	2.8	5.2
AZD9291	165.0	127.8	1.9	73.8	229.6
ボジオチニブ	2.1	2.0	1.3	0.8	1.7
EGF816	368.5	290.8	5.0	116.5	505.2
ネラチニブ	13.2	1.9	2.3	1.2	9.7

【0772】

EGFRのL858R及びT790Mの二重変異を有する細胞に対する該化合物のIC₅₀は、野生型EGFRに対する該化合物のIC₅₀より1500倍まで強力であり得る。本開示のほとんどの化合物は、EGFRエクソン20のNPH挿入及びASV挿入とHer2エクソン20YVMA挿入に対して、AZD9291と比較して、より高い阻害活性を示す。

【0773】

実施例101：EGFR（野生型）及びEGFR変異体の細胞増殖

野生型又は変異体の細胞を、10% FBSを補充した対応する増殖培地を含む384

ウェルプレートに適正な濃度で播いて、各実験につき、同一のプレートを同一2検体で調製して、このプレートを一晩インキュベートした。翌日、それぞれの同一2検体プレートの1つに試験化合物を系列濃度で投薬して、この同一2検体プレートの別の1つについてG0値を分析した。この投薬プレートは、37℃、5% CO₂でさらに72時間インキュベートして、G0プレート又は投薬プレートの各ウェル中の生存細胞数をCellTiter-Glo（登録商標）発光細胞生存度アッセイ（Luminescent Cell Viability Assay）（プロメガ）によって測定した。このアッセイは、ルシフェラーゼ活性の検出による細胞ATP濃度の測定により生存細胞数を定量するための発光法である。各ウェル中へ検出試薬（15 μl）を分配して、このプレートを室温で30分間インキュベートした。次いで、Envision プレートリーダー（パーキンエルマー）を使用して、各ウェル中の発光を測定した。増殖の百分率は、式：増殖（%）= 100 × （試料ウェルのG3値 - G0値） / （DMSO対照のG3値 - G0値）に基づいて算出した。さらに、GI₅₀値は、Genedata Screener（登録商標）ソフトウェアを使用して、最適曲線における50%増殖に必要とされる化合物濃度として算出した。

【0774】

表4：各細胞系についての増殖試験の変数

【0775】

【表5】

細胞	播種濃度	試験化合物の濃度系列
Ba/F3 EGFR NPH ins	1250 細胞/ウェル	3 μM, 1 μM, 0.3 μM, 0.1 μM, 0.03 μM, 0.01 μM, 0.003 μM, 0.001 μM, 0.0001 μM
Ba/F3 EGFR ASV ins	1250 細胞/ウェル	3 μM, 1 μM, 0.3 μM, 0.1 μM, 0.03 μM, 0.01 μM, 0.003 μM, 0.001 μM, 0.0001 μM
NCI-H1975 EGFR L858R/T790M	750 細胞/ウェル	3 μM, 1 μM, 0.3 μM, 0.1 μM, 0.03 μM, 0.01 μM, 0.003 μM, 0.001 μM, 0.0001 μM
Her2 YVMAins	1500 細胞/ウェル	3 μM, 1 μM, 0.3 μM, 0.1 μM, 0.03 μM, 0.01 μM, 0.003 μM, 0.001 μM, 0.0001 μM
野生型 EGFR	1000 細胞/ウェル	3 μM, 1 μM, 0.3 μM, 0.1 μM, 0.03 μM, 0.01 μM, 0.003 μM, 0.001 μM, 0.0001 μM

【0776】

表5は、上記に記載の増殖阻害アッセイにおける、本開示の例示化合物と陽性対照としての他のEGFR阻害剤の増殖阻害を示す。

表5．EGFR（変異体及び野生型）細胞増殖

【0777】

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

実施例	EGFR エクソン 20 NPH 挿入 GI ₅₀ (nM)	EGFR エクソン 20 ASV 挿入 GI ₅₀ (nM)	EGFR L858R 及び T790M 変異 GI ₅₀ (nM)	Her2 エクソン 20 YVMA 挿入 GI ₅₀ (nM)	EGFR 野生型 A431 GI ₅₀ (nM)
1	998.8	926.3	281.7	904.6	334.5
2	56.0	42.2	13.9	45.2	26.6
3	306.8	252.3	55.6	182.9	69.3
4	32.2	20.7	6.9	31.0	15.7
5	460.7	234.2	113.8	68.9	116.9
6	624.8	249.9	93.7	534.3	64.7
7	211.8	144.7	25.0	161.2	37.9
8	258.0	250.3	32.4	352.7	99.8
9	180.5	190.9	44.6	155.5	83.1
10	189.0	197.9	76.3	273.8	79.4
11	21.6	25.2	7.7	20.7	13.0
12	21.5	25.3	8.4	24.5	14.2
13	76.5	53.3	15.3	155.8	22.5
14	55.4	84.1	18.0	58.7	29.1
15	32.9	21.1	7.4	32.7	7.9
16	81.3	114.5	33.4	73.4	52.6
17	25.0	19.6	3.7	37.7	13.2
18	93.6	91.3	10.9	136.2	42.8
19	80.0	80.9	9.5	163.2	23.1
20	51.5	30.8	7.7	68.1	16.5
21	11.2	8.2	2.5	13.2	4.1
22	26.5	26.5	2.7	44.4	12.0
23	223.9	158.8	34.7	271.0	76.8
24	141.6	101.4	23.0	302.7	55.5
25	617.5	552.2	164.6	988.8	329.4
26	123.0	99.5	32.4	252.7	57.8
27	57.9	64.7	5.2	106.4	26.2
28	67.7	58.2	8.9	114.3	21.2
29	52.7	45.2	6.9	68.3	20.1
30	19.3	25.9	3.7	47.5	12.4
31	47.9	9.2	4.2	60.1	4.2
32	19.1	19.3	1.8	35.2	6.0
33	29.6	22.1	3.1	71.1	12.7
34	16.4	17.6	1.6	21.1	7.5

【0778】

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

実施例	EGFR エクソン 20 NPH 挿入 GI ₅₀ (nM)	EGFR エクソン 20 ASV 挿入 GI ₅₀ (nM)	EGFR L858R 及び T790M 変異 GI ₅₀ (nM)	Her2 エクソン 20 YVMA 挿入 GI ₅₀ (nM)	EGFR 野生型 A431 GI ₅₀ (nM)
35	22.2	24.3	1.5	39.4	21.9
36	42.7	37.8	1.6	75.2	41.6
37	22.9	24.0	1.5	22.3	10.3
38	59.4	46.2	3.9	84.8	19.7
39	71.8	76.6	5.5	69.9	26.5
40	22.0	25.7	2.1	43.4	13.6
41	23.2	21.8	1.6	52.1	13.8
42	137.0	143.8	8.5	195.4	53.2
43	17.4	9.3	1.2	27.6	4.3
44	39.0	29.8	3.6	74.6	14.8
45	17.8	13.6	1.1	30.8	4.3
46	18.8	8.2	1.4	16.8	4.5
47	27.1	22.1	1.9	34.1	10.9
48	57.9	29.1	3.2	57.9	14.1
49	31.6	31.9	1.5	36.1	15.3
50	802.1	449.0	30.0	1082.3	276.7
51	52.9	35.4	1.9	104.7	13.4
52	60.4	83.2	3.3	101.3	47.1
53	89.3	84.0	4.0	136.8	71.8
54	68.0	104.2	6.1	209.5	41.3
55	62.6	44.1	3.8	88.9	14.6
56	63.8	45.1	4.2	76.6	14.3
57	14.8	11.4	1.3	18.7	6.1
58	209.7	250.8	13.1	553.0	177.9
59	29.1	29.8	2.0	62.2	10.7
60	48.6	76.3	2.5	101.8	25.0
61	18.8	25.6	2.1	87.8	12.4
62	45.8	34.8	3.2	114.3	13.3
63	17.2	13.6	1.1	23.6	4.4
64	359.0	395.0	24.2	640.5	219.5
65	381.7	484.4	29.6	776.1	233.6
66	22.6	25.4	2.3	29.1	14.9
67	32.8	21.9	2.5	46.3	18.7
68	33.0	46.1	2.8	96.7	20.8

【 0 7 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

実施例	EGFR エクソン 20 NPH 挿入 GI ₅₀ (nM)	EGFR エクソン 20 ASV 挿入 GI ₅₀ (nM)	EGFR L858R 及び T790M 変異 GI ₅₀ (nM)	Her2 エクソン 20 YVMA 挿入 GI ₅₀ (nM)	EGFR 野生型 A431 GI ₅₀ (nM)
69	58.1	70.1	5.5	89.1	12.2
70	65.8	65.4	9.1	72.0	15.4
71	74.7	89.8	8.3	86.2	34.9
72	46.1	42.3	4.1	38.9	10.4
73	43.2	27.4	3.3	26.0	8.0
74	76.8	86.6	6.0	154.7	43.0
75	73.0	90.6	19.2	29.9	11.6
76	85.9	112.8	5.4	97.7	38.3
77	81.9	101.5	3.6	108.9	32.4
78	60.0	35.7	1.4	49.2	21.5
79	167.3	175.5	13.0	232.8	123.7
80	219.8	176.8	14.8	467.1	81.5
81	135.5	149.0	4.6	353.8	35.7
82	35.8	77.7	3.6	82.4	42.0
83	300.5	340.3	38.9	678.2	252.0
84	191.3	450.3	19.1	341.0	232.5
85	63.1	80.7	22.4	128.8	51.1
86	59.8	90.9	29.1	248.9	45.8
87	139.7	155.7	24.4	827.0	84.8
88	18.8	14.0	1.8	31.2	6.9
89	63.8	114.7	2.8	158.4	63.1
90	76.4	83.1	6.1	283.5	59.4
91	64.6	69.6	2.2	148.0	31.5
92	84.7	92.1	4.9	212.5	40.6
93	105.3	83.2	7.3	166.1	21.5
94	94.9	80.9	6.4	141.3	16.5
95	20.5	16.0	3.7	15.8	2.9
96	50.0	55.6	0.8	50.0	17.8
97	74.2	86.7	3.4	93.9	38.0
98	112.2	129.4	3.1	134.9	87.8
アフチニブ	196.7	100.5	284.9	17.8	3.9
AZD9291	177.4	206.7	14.5	294.5	43.7
ボジオチニブ	7.2	4.1	19.4	4.7	0.5
EGF816	491.3	501.5	42.5	241.9	264.8
ネラチニブ	700.4	88.0	109.5	5.2	15.9

【0780】

EGFRのL858R及びT790Mの二重変異を有する細胞に対する該化合物のGI₅₀は、野生型EGFRに対する該化合物のGI₅₀より25倍まで強力であり得る。本開示のほとんどの化合物は、EGFREクソン20のNPH挿入及びASV挿入とHer2エクソン20YVMA挿入に対して、AZD9291と比較して、より高い阻害活性を示す。

【0781】

実施例102：細胞増殖BTK（野生型）

3,750個の細胞／ウェルでのOCI-LY-10、2,000個の細胞／ウェルで

のTMD-8とRi-1、及び1,250個の細胞／ウェルでのDBをそれぞれ10% FBS入りのRPMI1640培地において384ウェルプレートへ仕分けした。一晚のインキュベーションの後で、すべての細胞を系列濃度の化合物とともにインキュベートした。その間に、G0値を測定するために各細胞系の複製(duplicated)プレートを調製した。この投薬プレートは、さらに72時間インキュベートして、その生存細胞数をCell Titer-Glo(登録商標)発光細胞生存度アッセイ(プロメガ) [Envision プレートリーダー(パーキンエルマー)を使用する細胞ATP濃度の測定により生存細胞数を定量するための発光法]によって測定した。増殖の百分率は、増殖(%) = 100 × (試料ウェルのG3値 - G0値) / (DMSO対照のG3値 - G0値)として算出した。さらに、GI₅₀値は、XLFit ソフトウェアを使用して、最適曲線における50%増殖に必要なとされる化合物濃度として算出した。

10

【0782】

表6は、上記に記載の増殖阻害アッセイにおける、本開示の例示化合物と陽性対照としての他のBTK阻害剤の増殖阻害を示す。

表6. BTK細胞増殖

【0783】

20

30

40

50

【表 7 - 1】

実施例	BTK 野生型 OCI-LY-10 GI ₅₀ (nM)	BTK 野生型 TMD-8 GI ₅₀ (nM)	BTK 野生型 Ri-1 GI ₅₀ (nM)	非 BCR 活性化 DB GI ₅₀ (nM)
1	-	-	-	-
2	134.1	129.9	86.6	>3000
3	2507.7	635.4	>3000	>3000
4	8.9	77.1	61.4	>3000
5	-	-	-	-
6	210.4	334.6	288.6	>3000
7	130.37	187.55	>3000	>3000
8	88.01	1778.2	>3000	>3000
9	308.6	551.4	700.0	>3000
10	>3000	>3000	>3000	>3000
11	2.8	10.9	26.0	2795.0
12	27.8	34.5	51.2	>3000
13	54.5	56.3	120.2	>3000
14	155.3	102.3	135.5	>3000
15	4.95	2.44	6.68	1335.6
16	250.5	117.5	333.6	>3000
17	41.5	53.7	28.0	>3000
18	276.4	81.7	446.4	>3000
19	10.8	13.0	132.9	>3000
20	99.8	103.1	56.2	>3000
21	9.7	19.2	11.2	>3000
22	-	-	-	-
23	1.49	3.93	3.71	>3000
24	324.3	107.3	414.9	>3000
25	-	-	-	-
26	45.3	12.6	50.5	>3000
27	17.7	11.6	120.3	>3000
28	119.2	34.0	230.0	>3000
29	35.5	11.3	44.8	>3000
30	13.1	17.8	28.6	>3000
31	30.0	7.18	59.89	>3000
32	0.29	0.26	0.71	>3000
33	0.97	2.5	2.0	>3000
34	7.6	12.3	16.6	>3000

【0784】

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

実施例	BTK 野生型 OCI-LY-10 GI ₅₀ (nM)	BTK 野生型 TMD-8 GI ₅₀ (nM)	BTK 野生型 Ri-1 GI ₅₀ (nM)	非 BCR 活性化 DB GI ₅₀ (nM)
35	986. 3	377. 1	699. 0	>3000
36	6. 41	8. 32	8. 20	880. 7
37	14. 6	10. 0	34. 6	2975. 8
38	0. 70	1. 62	1. 49	>3000
39	1. 74	1. 69	1. 47	>3000
40	15. 1	15. 1	11. 9	>3000
41	1. 57	4. 57	4. 92	>3000
42	-	-	-	-
43	7. 6	13. 6	28. 5	>3000
44	6. 75	4. 32	10. 4	>3000
45	5. 25	2. 33	11. 6	>3000
46	2. 97	0. 90	6. 49	2583. 0
47	775. 0	55. 3	207. 6	>3000
48	14. 1	70. 2	371. 2	>3000
49	1248. 6	107. 4	565. 7	>3000
50	-	-	-	-
51	6. 73	3. 62	10. 3	>3000
52	3. 2	5. 8	51. 3	1983. 5
53	9. 16	6. 39	17. 1	>3000
54	4. 42	3. 62	9. 97	>3000
55	6. 68	11. 5	12. 0	>3000
56	14. 6	7. 07	13. 4	>3000
57	72. 0	22. 9	34. 6	>3000
58	320. 4	262. 0	371. 7	>3000
59	17. 1	4. 78	26. 9	>3000
60	13. 5	11. 5	38. 9	>3000
61	2. 72	1. 03	5. 62	1513. 0
62	5. 30	3. 79	84. 0	>3000
63	63. 3	11. 6	14. 9	>3000
64	-	-	-	-
65	-	-	-	-
66	>3000	581. 94	>3000	>3000
67	20. 4	16. 0	47. 9	>3000
68	11. 4	3. 6	13. 6	2511. 0

【 0 7 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

実施例	BTK 野生型 OCI-LY-10 GI ₅₀ (nM)	BTK 野生型 TMD-8 GI ₅₀ (nM)	BTK 野生型 Ri-1 GI ₅₀ (nM)	非 BCR 活性化 DB GI ₅₀ (nM)
69	74.5	10.1	13.9	>3000
70	22.2	10.2	88.9	>3000
71	12.4	4.8	23.5	2954.4
72	2.9	7.3	33.3	>3000
73	16.3	3.75	150.6	>3000
74	3.9	9.1	82.0	>3000
75	45.5	133.0	250.2	>3000
76	2.93	8.44	5.93	1071.9
77	1.23	1.19	1.55	1753.0
78	6.2	10.3	77.8	>3000
79	8.1	14.4	80.9	>3000
80	23.7	40.2	>3000	>3000
81	-	-	-	-
82	76.1	202.7	310.4	>3000
83	-	-	-	-
84	31.2	39.8	136.6	>3000
85	1.1	2.6	11.0	>3000
86	7.8	11.4	18.6	>3000
87	22.3	13.7	48.0	1205.3
88	1.57	6.49	11.97	>3000
89	11.4	9.86	17.5	>3000
90	82.7	45.0	83.8	>3000
91	86.8	58.0	79.4	>3000
92	227.9	63.8	145.8	1198.8
93	0.92	3.1	3.2	>3000
94	21.6	94.8	209.2	>3000
95	0.29	1.16	971.41	>3000
96	7.04	2.80	25.1	2993.1
97	24.0	18.6	54.7	>3000
98	114.6	71.5	108.3	>3000
アフアチニブ	1035.7	1159.2	1032.1	656.9
AZD9291	1043.9	1092.7	2047.3	1017.2
ボジオチニブ	1001.4	2405.3	1227.9	>3000
EGF816	234.8	165.9	896.7	>3000

【0786】

下記の表 7 に示すように、本発明において開示される例示化合物は、ACP-196 とイブルチニブ (Ibrutinib) に比較して、より低い薬物濃度で、より良好な効力とより高い受容体占有率を示した。

【0787】

p-BTK アッセイ

1.5% FBS (Invitrogen) 含有 RPMI 1640 (ギブコ) 中の Ramos 細胞の懸濁液を 384 ウェル少量白色プレート中へ均等に分配した。化合物を Platemate plus (Thermo) によって希釈して、ECHO 555 リキッドハンドラー (Labcyte) を使用

してアッセイプレートへ加えて、0.1% DMSO 最終濃度を得た。次いで、このアッセイプレートを37℃、5% CO₂で30分間インキュベートした。各ウェルへ300 μMの過バナジン酸塩(3X)を加えて、このアッセイプレートを再び37℃、5% CO₂で60分間インキュベートした。HTRF(登録商標)試薬(Cisbio)を製造業者のワンプレートアッセイプロトコールに従って使用して、ホスホ(Phospho)-BTK(Tyr 223)を検出する。

【0788】

Btk 標的部位占有率の酵素結合免疫吸着検定法

マウス及びヒトの溶血液中のフリーで非抑制のBtkを検出するための酵素結合免疫吸着検定(ELISA)法。ヒト又はマウスの全血を化合物とともに37℃で2時間インキュベートした。50mM トリス-HCl(pH7.5)、150mM NaCl、1mM EDTA、1% Triton X-100を含有する氷冷した溶解緩衝液において、この全血を溶解した。次いで、細胞溶解液を最終濃度1 μMのイブルチニブ-ビオチンとともにインキュベートした。試料をストレプトアビジンコート化96ウェルELISAプレートへ移して、室温で1時間振り混ぜながら混合した。次いで、α-Btk抗体(1:500; クローン番号: D3H5, Cell Signaling Technology, マサチューセッツ州ダンバース、アメリカ)を各ウェルへ加えて、室温で1時間インキュベートした。洗浄後、ヤギα-ウサギ-HRP(PBS+0.05% Tween-20+1% BSAで5000倍希釈)を各ウェルへ加えて、室温で1時間インキュベートした。テトラメチルベンジジン(TMB)の添加でELISAを発色させた後に停止溶液(Stop Solution)を添加して、OD450nmで読み取った。

【0789】

表7. BTK PDマーカーアッセイ及び受容体占有率アッセイの結果

【0790】

【表8】

化合物番号	p-BTK (Romas)	占有率 (Romas)	占有率 (PBMC)
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
23	1.6	1.1	1.1
38	1.3	0.8	1.7
39	0.9	1.0	1.3
52	2.9	0.6	2.9
53	3.8	3.1	3.8
77	1.6	0.49	1.7
80	5.8	3.4	5.7
ACP-196	12.7	7.4	3.4
イブルチニブ	1.6	0.17	0.23

【0791】

実施例103: 試験管内(in vitro)ラット/ヒト肝細胞クリアランスアッセイ

ラット/ヒト肝細胞代謝安定性アッセイのプロトコールを利用して、本開示の化合物の試験管内クリアランスを定量する。

【0792】

雄性ラット肝細胞と雌雄混合ヒト肝細胞を市販業者(例、BioreclamationIVT)より入手して、使用前に-150℃で保存した。試験化合物の10mMストック溶液をDMSOで調製した。融解培地(thawing medium)と補足培養培地(supplement incubation medium)(無血清)を使用前に37℃の水浴中に少なくとも15分間置いた。198 μLのアセトニトリルと2 μLの10mMストック溶液を合わせることによって、ストック

溶液を $100 \mu\text{M}$ へ希釈した。

【0793】

凍結保存肝細胞のバイアルを保存から取り出し、このバイアルが極低温のままであることを確認した。このバイアルを 37°C の水浴中で穏やかに振り混ぜながら融解した。すべての氷晶が溶解して見えなくなるまでバイアルを水浴中に保った。バイアルに 70% エタノールを噴霧した後で、生物学的安全キャビネットへ移した。そして次いで、その内容物を 50mL の融解培地入りのコニカルチューブ中へ注いだ。バイアルを室温で 10 分間、 100g で遠心分離した。融解培地を吸引して、肝細胞を無血清培養培地に再懸濁させて、約 1.5×10^6 個の細胞 $/\text{mL}$ を得た。

【0794】

トリパンブルー色素排除法を使用して細胞の生存度及び密度を計数してから、細胞を無血清培養培地で希釈して、 1×10^6 個の生存細胞 $/\text{mL}$ の作業細胞密度とした。この 1×10^6 個の生存細胞 $/\text{mL}$ の肝細胞の一部を 10 分間煮沸した後で、基質の代謝回転がほとんど又は全く観測されないように酵素活性が消失された陰性対照として、プレートへ加えた。この不活性化肝細胞を使用して陰性試料を調製し、これを使用することで、化学薬品それ自体の不安定性に由来する疑義因子 (misleading factor) を排除した。

【0795】

96 ウェル非コート化プレートの各ウェルへ $247.5 \mu\text{L}$ の肝細胞のアリコートを分配した。このプレートをインキュベーター中のオービタルシェーカー上にほぼ 10 分間置いた。先の非コート化 96 ウェルプレートの各ウェル中へ $100 \mu\text{M}$ 試験化合物の $2.5 \mu\text{L}$ のアリコートを加えて、反応を開始させた。このアッセイは、同一 2 検体で実施した。プレートは、インキュベーター中のオービタルシェーカー上で、指定時点までの間インキュベートした。 $20 \mu\text{L}$ の内容物を取り出して、内部標準とともに 6 容量 ($120 \mu\text{L}$) の冷アセトニトリルと混合して、この反応を 5 分、 15 分、 30 分、 45 分、 60 分、 80 分、及び 100 分の時点で止めた。試料を 4000g で 20 分間遠心分離して、その上清の $100 \mu\text{L}$ のアリコートを試験化合物の測定用に LC-MS/MS 分析に使用した。

【0796】

試験化合物の初期濃度からのその消失の消失半減期 ($T_{1/2}$) の決定に基づいて、試験管内 (in vitro) 肝細胞クリアランスについて評価した。IS (内部標準) に対する各化合物 (試験又は対照) のピーク面積比を算出した。 $\ln(\% \text{対照})$ 対インキュベーション時間 (分) 曲線をプロットして、線形適合曲線の傾きを計算した。以下の等式に従って、薬物消失速度定数 k (分^{-1})、 $T_{1/2}$ (分)、及び試験管内 (in vitro) 固有クリアランス: CL_{int} ($\mu\text{L}/\text{分}/\text{E6}$) を算出した:

$$k = -\text{傾き}$$

$$T_{1/2} = 0.693 / k$$

$$\text{CL}_{\text{int}} = k / C_{\text{hep}}$$

ここで C_{hep} (細胞 $\times \mu\text{L}^{-1}$) は、このインキュベーション系での細胞濃度である。

【0797】

例示のデータを下記の表 8 に示す。

表 8. ヒト及びラットの肝細胞の固有クリアランス

【0798】

10

20

30

40

50

【表 9】

実施例	ラット肝細胞 Cl _{int} (μL/分/10 ⁶ 細胞)	ヒト肝細胞 Cl _{int} (μL/分/10 ⁶ 細胞)
実施例 11	161	7.12
実施例 22	78.4	9.78
実施例 33	6.99	2.77
実施例 36	>300	10.33
実施例 37	67.7	11.77
実施例 51	5.97	4.02
実施例 52	13.3	3.29
実施例 53	12.3	4.04
実施例 59	14.1	3.75
実施例 61	7.9	2.71
実施例 68	17.5	3.89
実施例 69	10.7	4.12
実施例 70	12.9	3.69
実施例 73	6.15	1.1
実施例 76	13.9	4.01
実施例 77	15.8	7.87
実施例 79	24.1	7.36
実施例 80	15.5	2.81
実施例 86	16.2	4.32
実施例 89	NA	3.84
実施例 91	NA	8.57
実施例 93	11.5	5.01
実施例 96	13.2	1.42
実施例 97	NA	4.25
実施例 98	NA	7.6

【0799】

肝細胞は、第一相と第二相の両方の代謝酵素を含有するので、ラット／ヒト肝細胞におけるクリアランスアッセイは、肝臓中の固有クリアランスを反映する可能性がある。一次スクリーニングアッセイとしてこれを使用して、二次ラウンドの生体内 (in vivo) 薬物動態試験への化合物を選択して、試験管内－生体内の外挿がラットにおいて確立されるならば、ヒトの肝臓クリアランスについて予測した。

【0800】

実施例 104：生体内薬物動態試験

ラット薬物動態試験用に6匹の雄性 Han Wistar ラットを Beijing Vital River より購入して、0.5% Tween-80及び0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース (v/w) 中の試験化合物を10mg/kgで経口投与した。投薬後0.5、1、2、4、7、及び16時間で血液試料 (>100μL/時点)を門脈から、そして心臓穿刺より別々のK₂EDTA凝固管へ採取してからすぐに4℃、1500gで5分間遠心分離して、血漿を分離した。この血漿試料を4倍量のアセトニトリル (内部標準が含まれる) で除タンパクし、10分間激しく攪拌して、4℃、4000gで10分間遠心分離した。この上清をLC/MS/MS (API 5500, Applied Biosystems, フォスターシティ) 分析へ処した。血漿試料分析からの各バッチの初めと終わりで2セットの標準曲線を作成した。

【0801】

経口投与後のラット中で観測される門脈AUC（ AUC_{HPV} ）及び全身AUC（ AUC_{SYS} ）と血中最大濃度（ C_{max} ）によって、化合物の吸収について測定した。用量は、SOA試験において使用された実用量である。下記の表9に例示の試験化合物についてのデータを示す。

【0802】

表9 例示の試験化合物のラット薬物動態変数

【0803】

【表10】

実施例	実経口用量 (mg/kg)	SOA C_{max} (ng/mL)	SOA DN AUC_{SYS} (ng·h/mL) / (mg/kg)
実施例 33	9.77	370	432
実施例 52	7.17	99	103
実施例 53	12.6	195	116
実施例 79	3.91	52.5	50.1
実施例 86	5	76.5	77.8
実施例 93	10	498	249

【0804】

本試験は、経口吸収、腸内代謝、及び肝臓抽出によってもたらされる、 C_{max} とAUCの観点で試験化合物の全身曝露について評価することを目的とする。これを使用して、生体内薬物動態試験に照らして化合物を選択する予定である。

【0805】

本開示について、具体的な実施態様（そのいくつかは、好ましい態様である）を参照にして特に示して記載してきたが、当業者には、本明細書に開示されたような本開示の精神及び範囲から逸脱することなくその形態及び細部において様々な変更をなし得ることが理解されるべきである。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
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	43/00	1 2 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

前置審査

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3, ジャンジヤン・ハイテク・パーク, リャンジン・ロード ナンバー199

(72)発明者

ゾウ, ハオ

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3, ジャンジヤン・ハイテク・パーク, リャンジン・ロード ナンバー199

(72)発明者

チュー, ウェイ

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3, ジャンジヤン・ハイテク・パーク, リャンジン・ロード ナンバー199

(72)発明者

シェン, チャンマオ

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3, ジャンジヤン・ハイテク・パーク, リャンジン・ロード ナンバー199

(72)発明者

ワン, ルーミン

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3, ジャンジヤン・ハイテク・パーク, リャンジン・ロード ナンバー199

(72)発明者

リウ, ウェンゲン

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3, ジャンジヤン・ハイテク・パーク, リャンジン・ロード ナンバー199

(72)発明者

チェン, シャン

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3, ジャンジヤン・ハイテク・パーク, リャンジン・ロード ナンバー199

(72)発明者

ツイ, ホンチュン

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3, ジャンジヤン・ハイテク・パーク, リャンジン・ロード ナンバー199

(72)発明者

ヤン, チェンファン

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3, ジャンジヤン・ハイテク・パーク, リャンジン・ロード ナンバー199

(72)発明者

チャン, シャオリン

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3, ジャンジヤン・ハイテク・パーク, リャンジン・ロード ナンバー199

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献

国際公開第2017/114500 (WO, A1)

中国特許出願公開第106083736 (CN, A)

中国特許出願公開第105384694 (CN, A)

中国特許出願公開第106883213 (CN, A)

中国特許出願公開第106905245 (CN, A)

国際公開第2013/138502 (WO, A1)

国際公開第2015/003658 (WO, A1)

国際公開第2013/108754 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C07D 403/12
C07D 239/48
C07D 251/18
C07D 401/12
C07D 407/12
C07D 413/12
C07D 487/04
A61K 31/53
A61K 31/5377
A61K 31/505
A61K 31/506
A61K 45/00
CAplus/REGISTRY (STN)