(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 1 月 12 日 (12.01.2012)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/005299 A1

(51) 国際特許分類：
C07D 401/12 (2006.01)　A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)　C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)　C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)　C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)　C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)　C07D 417/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)　C07D 491/113 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2011/065492

(22) 国際出願日： 2011 年 7 月 6 日 (06.07.2011)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2010-154479　2010 年 7 月 7 日 (07.07.2010)　JP
特願 2010-260620　2010 年 11 月 22 日 (22.11.2010)　JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について)：日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒601 8550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14 番地 Kyoto (JP).

(72) 発明者；および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)：野河 正輝 (NOGAWA, Masaki) [JP/JP]; 〒5202101 滋賀県大津市青山四丁目 10 番 6 号 Shiga (JP).

(74) 代理人：清水 尚人 (SHIMIZU, Naoto)；〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14 番地 日本新薬株式会社 知的財産部 Kyoto (JP).

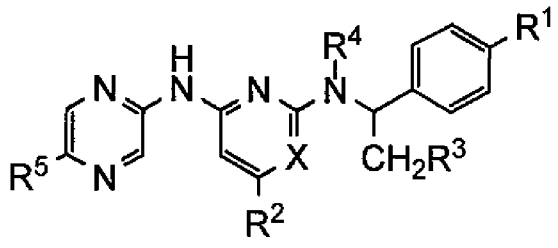
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能)：AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能)：ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,

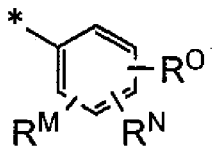
[続葉有]

(54) Title: ROS TYROSINE KINASE INHIBITOR

(54) 発明の名称：ＲＯＳチロシンキナーゼ阻害剤



[1]



[9]

(57) Abstract: Disclosed is a ROS tyrosine kinase inhibitor containing as an active ingredient the compound represented in general formula [1], in which either (I) or (II) hold, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. (I) X represents CH or N, R^1 represents a halogen, R^2 represents a halogen, H, cyano, a group represented by general formula [9], an optionally substituted heteroaryl, etc., R^3 represents H or a hydroxy, R^4 represents H or an alkyl, and R^5 represents H or an alkyl. (II) X represents $-CR^A$, R^A represents $-COR^B$, R^B represents an optionally substituted amino, an alkoxy or a saturated cyclic amino group, R^1 represents a halogen, R^2 represents H, R^3 represents H or a hydroxy, R^4 represents H or an alkyl, and R^5 represents H or an alkyl.

(57) 要約：本発明として、次の（Ｉ）又は（ＩＩ）のいずれかの場合である、次の一般式［１］で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するＲＯＳチロシンキナーゼ阻害剤を挙げることができる。（Ｉ）ＸはＣＨ又はＮを表し、R^1はハロゲンを表し、R^2は、ハロゲン、Ｈ、シアノ、次の一般式［９］で表される基、置換されていてもよいヘテロアリールなどを表し、R^3はＨ又はヒドロキシを表し、R^4はＨ又はアルキルを表し、R^5はＨ又はアルキルを表す。（ＩＩ）Ｘは－ＣＲ^{A}を表し、R^Aは－ＣＯＲＢを表し、R^Bは置換されていてもよいアミノ、アルコキシ又は飽和環状アミノ基を表し、R^1はハロゲンを表し、R^2はＨを表し、R^3はＨ又はヒドロキシを表し、R^4はＨ又はアルキルを表し、R^5はＨ又はアルキルを表す。

WO 2012/005299 A1

NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称　：ＲＯＳチロシンキナーゼ阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、アミノビラジン誘導体を有効成分として含有する新規なＲＯＳチロシンキナーゼ阻害剤に関するものである。

背景技術

[0002] ＲＯＳチロシンキナーゼは、ＥＧＦ受容体同様の受容体型蛋白質チロシンリン酸化酵素であり、細胞の増殖・分化に係わるシグナル伝達に関与していると考えられている（例えば、非特許文献１参照）。

これまでに、いくつかの悪性腫瘍でＲＯＳチロシンキナーゼの遺伝子レベルの変化が報告されている。例えば、ＲＯＳチロシンキナーゼの過剰発現は、神経膠腫及び髄膜腫等（例えば、非特許文献２、３参照）、慢性骨髄単球性白血病の患者細胞（例えば、非特許文献４参照）で報告されている。さらに、神経膠芽腫細胞株においてＦＩＧ―ＲＯＳ融合遺伝子（例えば、非特許文献５参照）、非小細胞肺癌細胞株においてＳＬＣ３４Ａ２―ＲＯＳ融合遺伝子（例えば、非特許文献６参照）、非小細胞肺癌臨床検体においてＣＤ７４＿ＲＯＳ融合遺伝子が見出されている（例えば、非特許文献６参照）。

また、ＦＩＧ―ＲＯＳ融合遺伝子は癌遺伝子としての性質を持つことが報告されている（例えば、非特許文献７参照）。さらに、ＲＯＳチロシンキナーゼは鳥類に感染するｳｨﾙｽの癌遺伝子ｖ＿Ｒ０Ｓのホモログであり（例えば、非特許文献８参照）、ＲＯＳチロシンキナーゼの活性化は癌化に結びつくことが考えられる。

さらに最近、胆管癌においてＦＩＧ＿ＲＯＳ融合遺伝子が見出されており（例えば、非特許文献９参照）、肝癌、腎臓癌、膵臓癌、精巣癌においてもＲＯＳの異常の可能性が示唆されている（例えば、特許文献１参照）。

以上のことから、Ｒ０ＳチロシンキナーゼＲＯＳ阻害剤が先に述べた疾患の治療剤として有効であると考えられている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1 :WO 2010/093928 A2

非特許文献

[0004] 非特許文献1 :Jamie Acquaviva, et al, 2009, Biochimica et Biophysica Acta, 1795, 37-52

非特許文献2 :David Watkins, et al, 1994, Cancer Genet Cytogenet, 72, 130－136

非特許文献3 :Jing-Feng Zhao, et al, 1995, Cancer Genet Cytogenet, 83, 148－154

非特許文献4 :Daniela Cilloni, et al, 2008, Annual meeting of American Society of Hematology Abstract, 112, 687

非特許文献5 :Alain Charest, et al, 2003, Genes、Chromosomes & Cancer, 37, 58—71

非特許文献6 :Klarisa Rikova, et al, 2007, Cell, 131, 1190-1203

非特許文献7 :Alain Charest, et al, 2003, Proceedings of the National Academy of Sciences, 100, 916-921

非特許文献8 :Hitoshi Matsushime, et al, 1986, Molecular and Cellular Biology, 6, 3000-3004

非特許文献9 :Gu Ting—Lei et al, 2011, PLoS ONE, 6, e15640

発明の概要

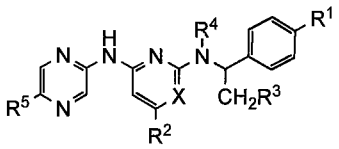
発明が解決しょうとする課題

[0005] 本発明の主目的は、新規なＲＯＳチロシンキナーゼ阻害剤を提供することにめる。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明として、次の（Ｉ）又は（ＩＩ）のいずれかの場合である、次の一般式［１］で表される化合物（以下、「本発明化合物」という。）又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するＲＯＳチロシンキナーゼ阻害剤を挙げることができる。

[化1]



［１］

（Ｉ）

Ｘは、ＣＨ又はＮを表す。

R^1は、ハロゲンを表す。

R^2は、

（１）Ｈ、

（２）ハロゲン、

（３）シアノ、

（４）次の一般式［２］で表される基、

[0007] [化2]



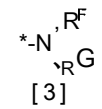
［２］

（式中、＊は、結合位置を表す。R^C、R^D、R^Eは、同一又は異なって、（ａ）Ｈ、若しくは（ｂ）ヒドロキシ若しくはアルコキシで置換されていてもよ

いアルキルを表すか、又は、R^C、R^D、R^Eのうち2つの基が隣接するCと一緒になり、残り1つの基がHとなって、1個のNを含む飽和複素環式基を表す。かかる飽和複素環式基は、アルキルスルホニルで置換されていてもよい。）、

（5）次の一般式［3］で表される基、

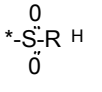
[0008] [化3]



[3]

（式中、*は、前記と同義である。R^F、R^Gは、同一又は異なって、(a) H、(b) ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、飽和環状アミノ基、アルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリール、アルキルで置換されていてもよいヘテロアリール、テトラヒドロフラニル、及びカルバモイルからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいアルキル、(c) アルキルカルボニル、(d) アルキルスルホニル、(e) カルバモイル、若しくは (f) アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールを表すか、又は、R^FとR^Gが隣接するNと一緒になって、飽和環状アミノ基を表す。かかる飽和環状アミノ基は、(a) ハロゲン、(b) シアノ、(c) ヒドロキシ、(d) ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、及びアルキルカルボニルアミノからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいアルキル、(e) シクロアルキル、(f) ハロアルキル、(g) アルコキシ、(h) オキソ、(i) 次の一般式［4］で表される基、

[0009] [化4]



[4]

（式中、*は、前記と同義である。R^Hは、アルキル又はアリールを表す）、

（ｊ）次の一般式［５］で表される基、

[001 0] [化5]



［５］

（式中、＊は、前記と同義である。ＲリＲ^{J}は、同一又は異なって、Ｈ、アルキル、カルバモイル、アルキルカルボニル、又はアルキルスルホニルを表す。）、（ｋ）次の一般式［６］で表される基、

[001 1] [化6]



［６］

（式中、＊は、前記と同義である。Ｒ^{K}は、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、（シクロアルキル）アルキルアミノ、（ヒドロキシアルキル）アミノ、（アルコキシアルキル）アミノ、アルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、又は飽和環状アミノ基を表す）、及び（Ｉ）ヒドロキシで置換されていてもよい飽和環状アミノ基からなる群から選択される１若しくは２個の基で置換されていてもよく、次の一般式［７Ａ］若しくは［７Ｂ］で表される基とスピロ結合していてもよい。

[001 2] [化7]



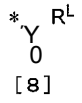
［７Ａ］ ［７Ｂ］

（式中、＊は、前記と同義である。））、

（６）次の一般式［８］で表される基、

[001 3]

[化8]

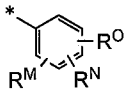


[8]

(式中、＊は、前記と同義である。ＲＬは、 (a) アルキル、 (b) ヒドロキシ、 (c) アルコキシ、 (d) アルキル若しくはアルキルスルホニルで置換されていてもよい飽和環状アミノ基、又は (e) アルキル、シクロアルキル、 (シクロアルキル)アルキル、ァラルキル、ハロアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいアミノを表す。)、

(7) 次の一般式 [9] で表される基、

[0014] [化9]



[9]

(式中、＊は、前記と同義である。R^M、R^N、Roは、同一又は異なって、H、ハロゲン、シァノ、アルコキシ、カルバモイル、スルファモイル、モノアルキルアミノスルホニル、若しくは、アルキルスルホニルを表すか、又はR^M、R^N、Roのうち2つの基が一緒になってメチレンジオキシを表す。)、

(8) —ＯＲＰ(ＲＰは、ヒドロキシ、ジアルキルァミノ、アルコキシ、テトラヒドロフラニル、及びシクロアルキルからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキル、又は、ヒドロキシで置換されていてもよく、1個の0を含んでいてもよい飽和環式基を表す。)、又は

(9) シァノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル、アルキル、シクロアルキル、 (シクロアルキル)アルキル、ァラルキル、ヒドロキシカルボニル及びアルコキシアルキルからなる群から

選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいヘテロアリールを表す。

R^3は、H又はヒドロキシを表す。

R^4は、H又はアルキルを表す。

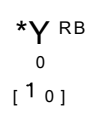
R^5は、H又はアルキルを表す。

(II)

Xは、—CRAを表す。

RAは、次の一般式[10]で表される基、

[0015] [化10]



[10]

(式中、*は、前記と同義である。RBは、(a)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいアミノ、(b)アルコキシ、(c)ヒドロキシ、又は(d)飽和環状アミノ基を表す。)

R^1は、ハロゲンを表す。

R^2は、Hを表す。

R^3は、H又はヒドロキシを表す。

R^4は、H又はアルキルを表す。

R^5は、H又はアルキルを表す。

本発明化合物の中で、一般式[1]で表される化合物であって、次の[i]又は[ii]のいずれかの場合である化合物、又はその医薬上許容される塩が好ましい。

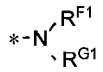
[i]

XがCH又はN、

R^2が、

(1)次の一般式[11]で表される基、

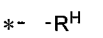
[001 6] [化 11]



[1 1]

(式中、* は、前記と同義である。R^{F1}、R^{G1}は、同一又は異なって、 (a) H、 (b) ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、飽和環状アミノ基、アルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリール、アルキルで置換されていてもよいヘテロアリール、テトラヒドロフラニル、及びカルバモイルからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいアルキル、 (c) アルキルカルボニル、 (d) アルキルスルホニル、 (e) カルバモイル、若しくは (f) アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールを表すか、又は、R^{F1}とR^{G1}が隣接するNと一緒になって、飽和環状アミノ基を表す。かかる飽和環状アミノ基は、 (a) ハロゲン、 (b) シアノ、 (c) ヒドロキシ、 (d) ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、及びアルキルカルボニルアミノからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいアルキル、 (e) シクロアルキル、 (f) ハロアルキル、 (g) アルコキシ、 (h) オキソ、 (i) 次の一般式 [4] で表される基、

[001 7] [化 12]



[ ]

(式中、* 、RHは、前記と同義である。)、 (j) 次の一般式 [5] で表される基、

[0018] [化 13]



[5]

(式中、＊、ＲリＲＪは、前記と同義である。)、 (k)次の一般式[６]で表される基、

[0019] [化14]

ゾ
o

[６]

(式中、＊、R^Kは、前記と同義である。)、及び (l)ヒドロキシで置換されていてもよい飽和環状アミノ基からなる群から選択される１又は２個の基で置換されていてもよい。)、

(２)次の一般式[８]で表される基、

[0020] [化15]

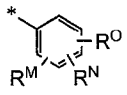
ゾ
o

[8]

(式中、＊、ＲLは、前記と同義である。)、

(３)次の一般式[９]で表される基、

[0021] [化16]



[９]

(式中、＊、R^M、R^N、Roは、前記と同義である。)、

(４)-０R^{p1}(式中、R^{pl}は、ヒドロキシ、ジアルキルァミノ、アルコキシ、テトラヒドロフラニル、及びシクロアルキルからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキルを表す。)、又は

(５)シァノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル、アルキル、シクロアルキル、 (シクロアルキル)アルキル、ァラルキル、ヒドロキシカルボニル及びアルコキシアルキルからなる群から選択される１若しくは２個の基で置換されていてもよいヘテロアリール。

[ｉｉ]

Ｘが、＿ＣＲＡ、

ＲＡが、次の一般式［１０］で表される基、

[0022] [化17]



[10]

(式中、＊、ＲＢは、前記と同義である。)

Ｒ２が下記

本発明化合物の中で、

ＸがＣＨであり、

Ｒ２が、

（１）次の一般式［１１］で表される基、

[0023] [化18]



[11]

(式中、＊、ＲＦ１、ＲＧ１は、前記と同義である。)、

（２）次の一般式［８］で表される基、

[0024] [化19]



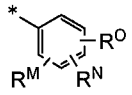
[8]

(式中、＊、ＲＬは、前記と同義である。)、

（３）次の一般式［９］で表される基、

[0025]

[化20]



[9]

（式中、＊、R^M、R^N、Roは、前記と同義である。）、

（４）—ＯＲＰi（式中、ＲＰiは、前記と同義である。）、又は

（５）シァノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル）アルキル、ァラルキル、ヒドロキシカルボニル及びアルコキシアルキルからなる群から選択される１若しくは２個の基で置換されていてもよいヘテロアリールである、本発明化合物又はその医薬上許容される塩がさらに好ましい。

[0026] 本発明化合物の中で、具体的に次の化合物又はその医薬上許容される塩が好ましい。

（１）（Ｓ）－４－｛２＿［１－（４—フルオロフェニル）エチルァミノ］－６－（ピラジン－２—ィルァミノ）ピリミジン－４—ィル｝ピペラジン－２—オン、

（２）Ｎ－｛（Ｓ）－１－［２－｛［（Ｓ）－１－（４—フルオロフェニル）エチル］アミノ｝－６－（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリミジン＿４—ィル］ピロリジン—３—ィル｝ァセトアミド、

（３）（Ｓ）－６－（３，３—ジフルオロアゼチジン—１＿ィル）＿N^2＿［１－（４—フルオロフェニル）エチル］＿N^4＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリミジン＿２，４＿
ジァミン、

（４）（Ｓ）－N^2－［１－（４—フルオロフェニル）エチル］＿４＿（１—メチル＿１Ｈ＿ピラゾール－４＿ィル）＿N^6＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリジン－２，６—ジァミン、

（５）（Ｓ）－$N^{2'}$＿［１＿（４—フルオロフェニル）エチル］—Ｎ６'－（ピラジン＿２＿ィル）＿３，４'—ビピリジン－２'，６'—ジァミン、

（６）　（Ｓ）＿Ｎ2'＿［１＿（４＿フルオロフェニル）エチル］＿６―メトキシ＿Ｎ６'＿（ピラジン＿２＿イル）＿３，４'―ビビリジン－２'，６'―ジアミン、

（７）　（Ｓ）－２'＿［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］－６'－（ピラジン－２―イルアミノ）－３，４'―ビビリジン－６―オール、

（８）　（Ｓ）－Ｎ2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（オキサゾール＿５＿イル）＿Ｎ6＿（ピラジン＿２＿イル）ピリジン＿２，６－ジアミン、

（９）　（Ｓ）＿６＿クロロ－Ｎ2―［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－Ｎ4－（ピラジン＿２＿イル）ピリミジン＿２，４―ジアミン、

（１０）　（Ｓ）－Ｎ2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿６＿［４－（メチルスルホニル）フエニル］＿Ｎ4＿（ピラジン＿２＿イル）ピリミジン＿２，４―ジアミン、

（１１）　（Ｓ）－Ｎ2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ4＿（ピラジン＿２＿イル）＿６＿（１Ｈ―ピラゾール－４＿イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（１２）　（Ｓ）－２－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリジン＿４―イルオキシ｝エタノール、

（１３）　（Ｓ）－Ｎ2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ４＿（ピラジン－２―イル）－６―（ピリジン－３―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（１４）　（Ｓ）－Ｎ2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ４＿（ピラジン－２―イル）－６―（ピリジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（１５）　（Ｓ）－Ｎ2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ4＿（ピラジン－２―イル）－６―（ピリジン－４―イル）ピリミジン－２，４

—ジァミン、

（１６）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４—イル｝ピロリジン－２—オン、

（１７）　（Ｓ）－４－｛２－［１－（４—フルオロフェニル）エチルアミノ］—６—（ピラジン－２＿イルアミノ）ピリミジン－４—イル｝ピペラジン－２，６—ジオン、

（１８）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］—６—（ピラジン－２—イルアミノ）ピリミジン－４—イル｝テトラヒドロピリミジン＿２（１Ｈ）—オン、

（１９）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４—フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^{4}＿（ピラジン－２—イル）－６—（ピロリジン－１—イル）ピリミジン－２，４—ジァミン、

（２０）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４—フルオロフェニル）エチル］＿６—モルホリノ－Ｎ^{4}—（ピラジン－２—イル）ピリミジン－２，４—ジァミン、

（２１）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４—イル｝イミダゾリジン－２—オン、

（２２）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４—フルオロフェニル）エチル］＿６＿（オキサゾール＿５＿イル）＿Ｎ４＿（ピラジン＿２＿イル）ピリミジン＿２，４—ジァミン、

（２３）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４—フルオロフェニル）エチル］＿６＿（６—メトキシピリジン＿３＿イル）＿Ｎ４＿（ピラジン＿２＿イル）ピリミジン－２，４—ジァミン、

（２４）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４—フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ４＿（ピラジン＿２＿イル）＿６＿（１Ｈ—ピラゾール－３＿イル）ピリミジン－２，４—ジァミン、

（２５）　（Ｓ）－４－｛２＿［１－（４—フルオロフェニル）エチルアミ

ノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルァミノ）ピリミジン_ 4 —ィル} ピリジン - 2 —オール、

（２６） （Ｓ）- 5 - {2 _ [1 - （4 —フルオロフェニル）エチルアミノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルァミノ）ピリミジン_ 4 —ィル} ピリジン - 2 —オール、

（２７） Ｎ- （（Ｒ）- 1 - {2 - [（Ｓ）- 1 - （4 —フルオロフェニル）エチルァミノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルァミノ）ピリミジン－4 _ ィル} ピロリジン_ 3 _ ィル）ァセ トアミド、

（２８） （Ｓ）- N^2- [1 - （4 —フルオロフェニル）エチル] _ N^6_ （ピラジン－2 —ィル）－4 - （1Ｈ_ ピラゾール－4 _ ィル）ピリジン－2 , 6 —ジァミン、

（２９） （Ｓ）- N^2- [1 - （4 —フルオロフェニル）エチル] _ N^6_ （ピラジン－2 —ィル）－4 - （1Ｈ_ ピラゾール－3 _ ィル）ピリジン－2 , 6 —ジァミン、

（３０） （Ｓ）- N^2- [1 - （4 —フルオロフェニル）エチル] _ 6 _ [3 - （メチルスルホニル）フエニル] —N^4—（ピラジン－2 —ィル）ピリミジン_ 2 , 4 —ジァミン、

（３１） （Ｓ）- N^2- [1 - （4 —フルオロフェニル）エチル] _ 4 _ [4 - （メチルスルホニル）フエニル] _ N^6_ （ピラジン_ 2 _ ィル）ピリジン－2 , 6 —ジァミン、

（３２） （Ｓ）- N^2- [1 —（4 —フルオロフェニル）エチル] _ 4 _ （1 —イソプロピル－1Ｈ—ピラゾール－4 —ィル）－N^6— （ピラジン—2 —ィル）ピリジン－2 , 6 —ジァミン、

（３３） Ｎ- {（Ｓ）- 1 - [2 - {[（Ｓ）- 1 - （4 —フルオロフェニル）エチル] アミノ} - 6 - （ピラジン_ 2 _ ィルァミノ）ピリジン_ 4 —ィル] ピロリジン—3 —ィル} ァセ トアミド、

（３４） （Ｓ）- N^2- [1 - （4 —フルオロフェニル）エチル] _ 4 —モルホリノ－N^6— （ピラジン－2 —ィル）ピリジン－2 , 6 —ジァミン、

（３５）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４＿フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ６＿（ピラジン－２―ィル）－４―チオモルホリノピリジン－２，６―ジァミン、

（３６）　（Ｓ）－３－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリジン－４―ィル｝プロパン－１―オール、

（３７）　（Ｓ）－Ｎ－（１－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリミジン－４―ィル｝アゼチジン―３＿ィル）アセトアミド、

（３８）　（Ｓ）－６－（アゼチジン―１＿ィル）＿Ｎ^{2}＿［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^{4}＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリミジン＿２，４―ジァミン、

（３９）　（Ｓ）－６－（３＿フルオロアゼチジン―１＿ィル）＿Ｎ^{2}＿［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^{4}＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリミジン＿２，４―ジァミン、

（４０）　（Ｓ）－１－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリミジン＿４―ィル｝アゼチジン－２―オン、

（４１）　（Ｓ）－４－（１―エチル―１Ｈ＿ピラゾール―４＿ィル）―Ｎ^{2}＿［１―（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ６＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリジン＿２，６―ジァミン、

（４２）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（１＿メチル＿１Ｈ＿ピラゾール－５＿ィル）＿Ｎ６＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリジン＿２，６―ジァミン、

（４３）　（Ｓ）－４－（１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ―ピラゾール＿４＿ィル）＿Ｎ^{2}＿［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^{6}＿（ピラジン－２―ィル）ピリジン－２，６―ジァミン、

（４４）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^{4}＿

（ピラジン_２_ィル）_６_（チアゾール_５_ィル）ピリミジン_２，４―ジァミン、

（４５）　１－｛２－［（Ｓ）－１－（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_ィルァミノ）ピリミジン_４―ィル｝ピロリジン－３―オール

（４６）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ４_（５―メチルチアゾール_２_ィル）_Ｎ６_（ピラジン_２_ィル）ピリミジン_２，４，６_トリアミン、

（４７）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ６_（ピラジン_２_ィル）_４，５'―ビピリミジン－２，６―ジァミン、

（４８）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］_６_（２―メトキシチアゾール－５_ィル）_Ｎ４_（ピラジン_２_ィル）ピリミジン_２，４―ジァミン、

（４９）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ４_（ピラジン_２_ィル）_６_（チアゾール_２_ィル）ピリミジン_２，４―ジァミン、

（５０）　（Ｓ）－５－｛２_［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２_ィルァミノ）ピリミジン－４―ィル｝ピコリノニトリル、

（５１）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_ィルァミノ）ピリミジン_４―ィル｝ピペリジン_４_カルボキサミド、（５２）　（Ｓ）_５_｛２_［１_（４_フルオロフェニル）エチルァミノ］_６_（ピラジン_２_ィルァミノ）ピリミジン_４―ィル｝ピコリンアミド、

（５３）　４－｛２_［（Ｓ）－１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２_ィルァミノ）ピリミジン－４―ィル｝ピペラジン－２―カルボキサミド、（５４）　６―（３―ァミノピロリジン－１―ィル）_Ｎ２_［（Ｓ）－１－（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ４_（ピ

ラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（５５）　Ｎ-（１-｛２-［（Ｓ）-１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピロリジン_３_イル）メタンスルホンアミド、

（５６）　（Ｓ）-２-（｛２_［１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝（２-ヒドロキシエチル）アミノ）エタン_１_オール、

（５７）　（Ｓ）-Ｎ^4-［２-（ジメチルアミノ）エチル］_Ｎ^2_［１-（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ^6_（ピラジン_２_イル）ピリミジン－２，４，６_トリアミン、

（５８）　１-｛２-［（Ｓ）-１-（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン_４―イル｝ピペリジン―３―カルボキサミド、（５９）　（Ｓ）-１-｛２-［（Ｓ）-１-（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン_４―イル｝ピロリジン_２_カルボキサミド、

（６０）　（Ｓ）-Ｎ^2-［１-（４―フルオロフェニル）エチル］_６_［４-（メチルスルホニル）ピペラジン_１_イル］_Ｎ^4_（ピラジン_２_イル）ピリミジン_２，４―ジアミン、

（６１）　（Ｓ）-Ｎ^2-［１-（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ^4_（ピラジン－２―イル）－６―（１Ｈ―ピロール－３―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（６２）　（Ｒ）-１-｛２-［（Ｓ）-１-（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝_４―ヒドロキシピロリジン_２―オン、

（６３）　$_{N}$^{2}-［（Ｓ）-１-（４―フルオロフェニル）エチル］_$_{N}$４_（ピラジン－２―イル）－$_{N}$６_［（テトラヒドロフラン―２―イル）メチル］ピリミジン_２，４，６_トリアミン

（６４）　（（Ｓ）-１-｛２-［（Ｓ）-１-（４―フルオロフェニル）

エチルアミノ]_6_(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン_4—イル}ピロリジン_2_イル)メタノール、

(65) ((R)-1-{2-[(S)-1-(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]_6_(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン_4—イル}ピロリジン_2_イル)メタノール、

(66) (S)-1-{2_[1-(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]_6_(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン_4—イル}ピペリジン_4_オール、

(67) (S)-1-{2-[1-(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]_6_(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン_4—イル}アゼチジン—3—オール、

(68) 1-{2-[(S)-1-(4_フルオロフェニル)エチルアミノ]_6_(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン_4—イル}ピペリジン—3—オール、

(69) (S)-5-{2_[1-(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]—6—(ピラジン—2—イルアミノ)ピリミジン—4—イル}ニコチノニトリル、

(70) (S)-N^2-[1-(4—フルオロフェニル)エチル]_N^4_(ピラジン_2_イル)_6_(2H—テトラゾール_5_イル)ピリミジン—2,4—ジアミン、

(71) (S)—$_{N4}$—(2—アミノエチル)—$_{N2}$—[1—(4—フルオロフエニル)エチル]_$_{N6}$_(ピラジン_2_イル)ピリミジン_2,4,6_トリアミン、

(72) (S)-N-(2-{2_[1-(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]—6—(ピラジン—2—イルアミノ)ピリミジン—4—イルアミノ}エチル)メタンスルホンアミド、

(73) (S)-N-(2-{2_[1-(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]—6—(ピラジン—2—イルアミノ)ピリミジン—4—イルアミ

ノ} エチル）アセトアミド、

（７４） （Ｓ）－２－{２－[１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ]―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イルアミノ} アセトアミド、

（７５） （Ｓ）－４－{２_[１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ]―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル} ベンズアミド、

（７６） （Ｓ）－３－{２－[１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ]_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン_４―イル} ベンゾニトリル、

（７７） （Ｓ）－Ｎ^{2}－[１－（４―フルオロフェニル）エチル]_６_（フラン－３―イル）－Ｎ^{4}―（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（７８） （Ｓ）－ １－{２_[１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ]―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル} ピペリジン―４_カルボン酸エチル、

（７９） （Ｓ）－５－{２_[１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ]―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル} ニコチンアミド、

（８０） （Ｓ）－１－{２_[１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ]_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン_４―イル} ピペリジン_４_カルボン酸、

（８１） （Ｓ）－２－{２－[（Ｓ）－１－（４_フルオロフェニル）エチルアミノ]―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イルアミノ} _２_フエニルエタノール、

（８２） （Ｓ）－２－{２_[（Ｓ）－１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ]―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イルアミノ} _３_フエニルプロパン_１_オール、

（８３）　（Ｒ）－２－｛２＿［（Ｓ）－１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２＿イルアミノ）ピリミジン－４―イルアミノ｝＿４―メチルペンタン－１＿オール、

（８４）　（Ｓ）－６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］＿Ｎ２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ４＿（ピラジン＿２＿イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（８５）　（Ｓ）－１－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２＿イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝－１Ｈ－ピラゾール―４＿カルボン酸、

（８６）　（Ｓ）－３－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２＿イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ベンズアミド、

（８７）　（Ｓ）－６－（ベンゾ［ｄ］１，３＿ジオキソール＿５＿イル）－Ｎ^2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^4＿（ピラジン＿２＿イル）ピリミジン＿２，４―ジアミン、

（８８）　（Ｓ）－Ｎ^2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿６＿（２―フルオロピリジン－４―イル）－Ｎ^4―（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（８９）　Ｎ^2－［（Ｓ）－１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^4＿（ピラジン＿２＿イル）＿６＿［（テトラヒドロフラン＿２＿イル）メトキシ］ピリミジン＿２，４―ジアミン、

（９０）　（Ｓ）－２－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イルオキシ｝エタノール、

（９１）　（Ｓ）－Ｎ^2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ４＿（ピラジン＿２＿イル）＿Ｎ６＿［２－（ピロリジン＿１＿イル）エチル］ピリミジン＿２，４，６＿トリアミン、

（９２）　（Ｓ）－３－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミ

ノ] —６—（ピラジン－２—ィルァミノ）ピリミジン－４—ィル} イソニコチンアミド、

（９３） （Ｓ）－３－{２_ [１－（４—フルオロフェニル）エチルアミノ] —６—（ピラジン－２—ィルァミノ）ピリミジン－４—ィル} イソニコチノニトリル、

（９４） （Ｓ）－２－{２_ [（Ｓ）－１－（４—フルオロフェニル）エチルァミノ] —６—（ピラジン－２—ィルァミノ）ピリミジン－４—ィルァミノ} _３—メチルプタン－１_オール、

（９５） （Ｓ）－Ｎ[2]－[１－（４—クロロフエニル）エチル] _６_ [４－（メチルスルホニル）ピペラジン_１_ィル] _Ｎ[4]_（ピラジン－２—ィル）ピリミジン－２，４—ジァミン、

（９６） （１Ｓ，２Ｓ）－２－{２－[（Ｓ）－１－（４—フルオロフェニル）エチルァミノ] _６_（ピラジン_２_ィルァミノ）ピリミジン_４—ィルオキシ} シクロヘキサノール、

（９７） （Ｓ）－Ｎ[2]－[１－（４—フルオロフェニル）エチル] _Ｎ[4]_[（５—メチルピラジン_２_ィル）メチル] _Ｎ[6]_（ピラジン－２—ィル）ピリミジン_２，４，６_トリアミン、

（９８） （Ｓ）－Ｎ[2]－[１－（４—フルオロフェニル）エチル] _Ｎ[4]_（フラン－２—ィルメチル）－Ｎ[6]—（ピラジン－２—ィル）ピリミジン－２，４，６_トリアミン、

（９９） （Ｓ）-Ｎ[2]-[１－（４—フルオロフェニル）エチル] _Ｎ４_（ピラジン_２_ィル）_Ｎ６_[１－（ピリジン—３_ィル）エチル] ピリミジン－２，４，６_トリアミン、

（１００） （Ｓ）－１－{２_ [１－（４_フルオロフェニル）エチルァミノ] —６—（ピラジン－２—ィルァミノ）ピリミジン－４—ィル} _４—（ヒドロキシメチル）ピペリジン_４_オール、

（１０１） （Ｓ）－Ｎ[2]－[１－（４—フルオロフェニル）エチル] —Ｎ[4]－（ピラジン_２_ィル）_Ｎ[6]_（ピリジン－２_ィルメチル）ピリミジン

- ２，４，６_ トリアミン、

（１０２） （Ｓ）- Ｎ２- ［１-（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ４- （ピラジン_２_イル）_Ｎ６_（ピリジン－３_イルメチル）ピリミジン- ２，４，６_ トリアミン、

（１０３） （Ｓ）- Ｎ２- ［１-（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ４- （ピラジン_２_イル）_Ｎ６_（ピリジン－４_イルメチル）ピリミジン- ２，４，６_ トリアミン、

（１０４） （Ｓ）- ２- ｛２- ［（Ｓ）- １-（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン_４―イルアミノ｝_３―ヒドロキシプロパンアミド、

（１０５） （３Ｓ，４Ｓ）―１―｛２―［（Ｓ）―１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピロリジン―３，４_ジオール、

（１０６） Ｎ２- ［（Ｓ）- １-（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ４- （ピラジン－２―イル）－６―（１，４_ジオキサ－８_アザスピロ［４．５］デカン－８―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（１０７） （Ｓ）- ８- ｛２_［１-（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２_イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝―１，３―ジオキソ－８_アザスピロ［４．５］デカン－２―オン、

（１０８） （Ｓ）- ４-（１_ベンジル_１Ｈ_ピラゾール―４_イル）- Ｎ２- ［１-（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ６_（ピラジン_２_イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（１０９） （Ｓ）- Ｎ２- ［１-（４―フルオロフェニル）エチル］_６_［４-（フエニルスルホニル）ピペラジン_１_イル］_Ｎ４_（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（１１０） （Ｓ）- ４- ｛２_［１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリジン－４―イル｝ベンズアミド、

（１１１）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４＿フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ$_{6}$－（ピラジン－２―イル）－４―（１Ｈ―ピロール－３―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（１１２）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ$_{6}$－（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（１１３）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿６＿（４―メチル＿１Ｈ―イミダゾール＿１＿イル）＿Ｎ^{4}＿（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（１１４）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（４―メトキシフエニル）－Ｎ^{6}―（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（１１５）　（Ｓ）―４―（４―フルオロフェニル）－Ｎ^{2}―［１－（４―フルオロフエニル）エチル］＿Ｎ^{6}＿（ピラジン＿２＿イル）ピリジン＿２，６―ジアミン、

（１１６）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿メチル－Ｎ^{6}―（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（１１７）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝－Ｎ－（メチルスルホニル）ピペリジン＿４＿カルボキサミド、

（１１８）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（フラン－３―イル）－Ｎ$_{6}$＿（ピラジン―２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（１１９）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿［４－（メチルスルホニル）ピペラジン＿１＿イル］＿Ｎ$_{6}$＿（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（１２０）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリジン－４―イル｝―４―（ヒドロキシメチル）ピペリジン＿４＿オール、

（１２１）　（Ｓ）－４－｛２－［１－（４＿フルオロフエニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリジン－４―イル｝ベンゼンスルホンアミド、

（１２２）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４―フルオロフエニル）エチル］＿４＿メトキシ＿Ｎ６＿（ピラジン＿２＿イル）ピリジン＿２，６―ジアミン、

（１２３）　４－｛２－［（１Ｓ）－１－（４＿フルオロフエニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン－２＿イルアミノ）ピリジン－４＿イル｝＿１ス６，４―チオモルホリン－１，１―ジオン、

（１２４）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフエニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリジン＿４―イル｝ピペリジン＿４＿オール、

（１２５）　（Ｓ）－１－（４－｛２－［１－（４＿フルオロフエニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリジン－４―イル｝－１，４＿ジアゼパン－１＿イル）エタノン、

（１２６）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４―フルオロフエニル）エチル］―Ｎ６－（ピラジン－２―イル）－Ｎ４―（ピリミジン－２―イル）ピリジン－２，４，６＿トリアミン、

（１２７）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４―フルオロフエニル）エチル］―Ｎ６－（ピラジン－２―イル）－Ｎ４―（ピリジン－２―イル）ピリジン－２，４，６＿トリアミン、

（１２８）　Ｎ２－［（Ｓ）－１－（４―フルオロフエニル）エチル］＿Ｎ６－（ピラジン－２―イル）－４―（１，４＿ジオキサ－８＿アザスピロ［４．５］デカン－８―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（１２９）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフエニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）イソニコチン酸メチルエステル、

（１３０）　（Ｓ）－４－｛２－［１－（４＿フルオロフエニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド、

（１３１）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４＿フルオロフェニル）エチル］＿４＿（４―メチル＿１Ｈ―イミダゾール＿１＿イル）＿Ｎ６＿（ピラジン―２―イル）ピリジン＿２，６―ジアミン、

（１３２）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ４，Ｎ$_{6}$―ジ（ピラジン＿２＿イル）ピリジン＿２，４，６＿トリアミン、

（１３３）　（Ｓ）－４－（シクロプロピルメトキシ）＿Ｎ２＿［１＿（４－フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^{6}＿（ピラジン＿２＿イル）ピリジン＿２，６―ジアミン、

（１３４）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ^{2}―メチル－４＿（１＿メチル＿１Ｈ－ピラゾール－４＿イル）＿Ｎ^{6}＿（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（１３５）　（Ｓ）－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２―イルアミノ）ピリジン－４―イル｝メタノール、

（１３６）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）イソニコチン酸、

（１３７）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（２―メトキシエトキシ）＿Ｎ^{6}＿（ピラジン＿２＿イル）ピリジン＿２，６―ジアミン、

（１３８）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン－４＿カルボニトリル

（１３９）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）イソニコチノニトリル、

（１４０）　（Ｓ）－２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１４１）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿６＿（１，２，４＿オキサジアゾール―３＿イル）＿Ｎ４＿（ピラジン―２―イル）ピリミジン＿２，４―ジアミン、

（１４２）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿

（１，２，４＿オキサジァゾール―３＿ィル）＿Ｎ６＿（ピラジン＿２＿イル）ピリジン＿２，６―ジァミン、

（１４３）　（Ｓ）－２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ニコチン酸メチル、

（１４４）　（Ｓ）－２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］－Ｎ，Ｎ―ジメチル－６＿（ピラジン＿２＿ィルァミノ）イソニコチンアミド、

（１４５）　（Ｓ）－Ｎ－［２－（ジメチルァミノ）エチル］＿２＿［１＿（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］＿６＿（ピラジン－２―ィルアミノ）イソニコチンアミド、（１４６）　（Ｓ）＿Ｎ＿ｔ―プチル－２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ィソニコチンアミド、

（１４７）　（Ｓ）＿Ｎ＿エチル＿２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿ィルァミノ）イソニコチンアミド、

（１４８）　（Ｓ）－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリジン－４―ィル｝［４―（メタンスルホニル）ピペラジン＿１＿ィル］メタノン、

（１４９）　（Ｓ）－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］－６－（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリジン＿４―ィル｝（ピロリジン－１―ィル）メタノン、

（１５０）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―Ｎ―イソプロピル－６―（ピラジン－２―ィルァミノ）イソニコチンアミド、

（１５１）　（Ｓ）－１－｛２－［（Ｓ）－１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリミジン＿４―ィル｝ァゼチジン＿２＿カルボキサミド、

（１５２）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ^{6}－（ピラジン－２―ィル）－４―（テトラヒドロ－２Ｈ―ピラン－４―イル

オキシ）ピリジン_２，６―ジアミン、

（１５３）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝アゼチジン_３_カルボキサミド、

（１５４）　（Ｓ）－２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］－Ｎ－（２―ヒドロキシエチル）－６―（ピラジン－２―イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１５５）　（Ｓ）－２－［１－（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］―Ｎ―メチル－６―（ピラジン－２_イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１５６）　（Ｓ）－｛２－［１－（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン_２_イルアミノ）ピリジン_４―イル｝（モルホリノ）メタノン、

（１５７）　（Ｓ）―Ｎ―ベンジル－２_［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１５８）　（Ｓ）―Ｎ_シクロプロピル－２―［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１５９）　（Ｓ）－｛２－［１－（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２_イルアミノ）ピリジン－４―イル｝）（４―メチルピペラジン－１_イル）メタノン、

（１６０）　（Ｓ）－２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］－Ｎ－（２―メトキシエチル）－６―（ピラジン－２_イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６１）　（Ｓ）－２－［１－（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］―Ｎ_プロピル－６―（ピラジン－２_イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６２）　（Ｓ）―Ｎ―シクロプロピルメチル_２_［１_（４―フルオロフエニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６３）　（Ｓ）＿Ｎ＿シクロプチル＿２＿［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６４）　（Ｓ）―Ｎ―プチル＿２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６５）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―Ｎ―イソプチル＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６６）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）－Ｎ―（２，２，２，―トリフルオロエチル）イソニコチンアミド、

（１６７）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］－Ｎ－（３―ヒドロキシプロピル）－６―（ピラジン－２―イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６８）　（Ｓ）＿Ｎ＿（２―エトキシエチル）＿２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６９）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝－Ｎ－メチルアゼチジン＿３＿カルボキサミド、

（１７０）　（Ｓ）－$_{N}{}^{2}$－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（メトキシメチル）－$_{N}{}_{6}$－（ピラジン＿２＿イル）ピリジン＿２，６―ジアミン、

（１７１）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝－Ｎ，Ｎ―ジメチルアゼチジン＿３＿カルボキサミド、

（１７２）　（Ｓ）－Ｎ－（１－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝

ァゼチジン－３―ィル）メタンスルホンアミド、

（１７３）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―ィルアミノ）ピリミジン－４―ィル｝アゼチジン―３―カルボニトリル、

（１７４）　２－（４＿フルオロフェニル）＿２＿［４―（１―メチル－１Ｈ―ピラゾール－４―ィル）－６―（ピラジン－２―ィルアミノ）ピリジン－２＿ィルアミノ］エタノール、

（１７５）　（Ｓ）－Ｎ―エチル－１＿｛２＿［１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿ィルアミノ）ピリミジン－４＿ィル｝アゼチジン＿３＿カルボキサミド、

（１７６）　（Ｓ）－Ｎ，Ｎ―ジエチル―１＿｛２＿［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿ィルアミノ）ピリミジン＿４―ィル｝アゼチジン―３―カルボキサミド、

（１７７）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―ィルアミノ）ピリジン－４－ィル｝エタノン、

（１７８）　（Ｓ）－Ｎ^2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―６―（３―メトキシアゼチジン－１＿ィル）＿Ｎ^4＿（ピラジン－２―ィル）ピリミジン＿２，４―ジアミン、

（１７９）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―ィルアミノ）ピリミジン－４―ィル｝－３－メチルアゼチジン－３―オール、

（１８０）　（Ｓ）－２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿Ｎ＿メチル＿６＿（ピラジン－２―ィルアミノ）ニコチンアミド、

（１８１）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］－Ｎ，Ｎ―ジメチル－６―（ピラジン－２―ィルアミノ）ニコチンアミド、

（１８２）　（Ｓ）－２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―ィルアミノ）ニコチンアミド、

（１８３）　（Ｓ）－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン_２_イルアミノ）ピリジン_３―イル｝（モルホリノ）メタノン、

（１８４）　（Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）_２_［１－（４―フルオロフエニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ニコチンアミド、

（１８５）　（Ｓ）－Ｎ－（１－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２_イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝アゼチジン－３_イル）エタンスルホンアミド、

（１８６）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝－Ｎ－イソプロピルアゼチジン_３_カルボキサミド、

（１８７）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－３_オール、

（１８８）　（Ｓ）－（１－｛２－［１－（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２_イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝アゼチジン_３_イル）（ピロリジン_１_イル）メタノン、

（１８９）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝－Ｎ－（２―メトキシエチル）アゼチジン－３_カルボキサミド、

（１９０）　（Ｓ）_（１_｛２_［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２_イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝アゼチジン_３_イル）（ピペリジン－１_イル）メタノン、

（１９１）　（Ｓ）－（１－｛２－［１－（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝アゼチジン_３_イル）（モルホリノ）メタノン、

（１９２）　（Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピル）_１_｛２_［１－（４―フ

ルオロフエニル）エチルァミノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルァミノ）ピリミジン―4 ―ィル} ァゼチジン―3 _ カルボキサミド、

（１９３） （Ｓ）- Ｎ- （シクロプロピルメチル）_ １_ {２_ [１_ （４_ フルオロフェニル）エチルァミノ] _ ６_ （ピラジン_ ２_ ィルァミノ）ピリミジン_ ４―ィル} ァゼチジン―３_ カルボキサミド、

（１９４） （Ｓ）- １- {２- [１- （４_ フルオロフェニル）エチルァミノ] ―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリミジン－４―ィル} - Ｎ- （２―ヒドロキシエチル）ァゼチジン－３_ カルボキサミド、

（１９５） （Ｓ）―３―シクロプロピル－１―{２―[１―（４_ フルオロフエニル）エチルァミノ] _ ６_ （ピラジン_ ２_ ィルァミノ）ピリミジン―４―ィル} ァゼチジン―３_ オール、

（１９６） （Ｓ）- １- {２- [１- （４_ フルオロフェニル）エチルァミノ] ―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリミジン－４―ィル} - ３- ィソプロピルァゼチジン_ ３―オール、

（１９７） （Ｓ）- １- {２- [１- （４_ フルオロフェニル）エチルァミノ] _ ６_ （ピラジン_ ２_ ィルァミノ）ピリジン_ ４―ィル} ァゼチジン－３―オール、

（１９８） （Ｓ）―３―シクロプロピル－１―{２―[１―（４―フルオロフエニル）エチルァミノ] _ ６_ （ピラジン_ ２_ ィルァミノ）ピリジン_ ４―ィル} ァゼチジン―３_ オール、

（１９９） （Ｓ）- １- {２- [１- （４_ フルオロフェニル）エチルァミノ] ―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリジン－４―ィル} ―３―ィソプロピルァゼチジン―３_ オール、

（２００） （Ｓ）- １- {２_ [１- （４―フルオロフェニル）エチルァミノ] ―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリジン－４―ィル} ―３―メチルァゼチジン―３―オール、

（２０１） （Ｓ）- １- {２- [１- （４_ フルオロフェニル）エチルァミノ] ―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリジン－４―ィル} ―３―（

トリフルオロメチル）アゼチジン－3＿オール、

（２０２）　（Ｓ）－４－（３，３―ジフルオロアゼチジン―１＿イル）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ６＿（ピラジン―２―イル）ピリジン＿２，６―ジアミン、

（２０３）　（Ｓ）－Ｎ－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリジン－４―イル｝アセトアミド、

（２０４）　（Ｓ）－Ｎ－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリジン－４―イル｝メタンスルホンアミド、

（２０５）　（Ｓ）－１－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリジン－４―イル｝ウレア、

（２０６）　（Ｓ）－４－（３―シクロプロピル－３―メトキシアゼチジン＿１＿イル）＿Ｎ^{2}＿［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^{6}＿（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（２０７）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（３―イソプロピル－３―メトキシアゼチジン－１―イル）－Ｎ^{6}―（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（２０８）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（３―メトキシ－３―メチルアゼチジン－１―イル）－Ｎ６＿（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（２０９）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（１＿メチル＿１Ｈ―ピラゾール－４＿イル）＿Ｎ６＿（５―メチルピラジン―２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（２１０）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿［１－（メタンスルホニル）ピペリジン＿４＿イル］＿Ｎ６＿（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（２１１）　（Ｓ）－Ｎ－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルア

ミノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルァミノ）ピリジン_ 4 —ィル} プロピオンアミド、

（２１２） （Ｓ）- N2- [１- （４—フルオロフェニル）エチル] _ ４ _ [１_ （２—メトキシエチル）－１1-1 _ ピラゾール_ ４ _ ィル] _ N6 _ （ピラジン－２—ィル）ピリジン－２，６—ジァミン、

（２１３） （Ｓ）—４ —（１—シクロプロピル－１Ｈ- ピラゾール－４ —ィル）_ N2 _ [１- （４—フルオロフェニル）エチル] _ N6 _ （ピラジン—２—ィル）ピリジン－２，６—ジァミン、

（２１４） （Ｓ）- N2- [１- （４—フルオロフェニル）エチル] _ ４ _ [１- （メトキシメチル）_ １Ｈ—ピラゾール－４ _ ィル] _ N6 _ （ピラジン－２—ィル）ピリジン－２，６—ジァミン、

（２１５） （Ｓ）- ６- [３- （ジメチルァミノ）ァゼチジン－１—ィル] - N2- [１- （４—フルオロフェニル）エチル] _ N4 _ （ピラジン－２—ィル）ピリミジン－２，４—ジァミン、

（２１６） （Ｓ）- N2- [１- （４—フルオロフェニル）エチル] _ ６ _ [３- （メチルァミノ）ァゼチジン－１_ ィル] _ N4 _ （ピラジン－２—ィル）ピリミジン－２，４—ジァミン、

（２１７） （Ｓ）- N2- [１- （４—フルオロフェニル）エチル] —N4 - （ピラジン_ ２ _ ィル）_ ６ _ [３- （ピロリジン_ １ _ ィル）ァゼチジン－１—ィル] ピリミジン－２，４—ジァミン、

（２１８） （Ｓ）- N2- [１- （４—フルオロフェニル）エチル] _ ６ _ （３ _ モルホリノアゼチジン－１ _ ィル）_ N4 _ （ピラジン_ ２ _ ィル）ピリミジン_ ２，４—ジァミン、

（２１９） （Ｓ）- N2- [１- （４—フルオロフェニル）エチル] _ ６ _ [３- （４—メチルピペラジン－１ _ ィル）ァゼチジン－１ _ ィル] _ N4 _ （ピラジン－２—ィル）ピリミジン－２，４—ジァミン、

（２２０） （Ｓ）- （１- {１- [２- （４—フルオロフェニル）エチルァミノ] —６—（ピラジン－２—ィルァミノ）ピリミジン－４—ィル} ァゼ

チジン_３_ィル）ピペ リジン_４_オール、

（２２１） ４-｛２-［（１Ｓ）-１-（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２_ィルアミノ）ピリミジン－４―ィル｝―１ス[6]，４―チオモルホリン－１，１―ジオン、

（２２２） （Ｓ）-１-（１-｛２_［１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―ィルアミノ）ピリミジン－４―ィル｝アゼチジン－３_ィル）ゥレア、

（２２３） （Ｓ）_（１―｛２_［１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―ィルアミノ）ピリミジン－４―ィル｝アゼチジン_３_ィル）メタノール、

（２２４） （Ｓ）_（１―｛２_［１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２_ィルアミノ）ピリミジン－４―ィル｝アゼチジン_３_ィル）メチルカルバミン酸ｔ―ブチル、

（２２５） （Ｓ）-６-［３-（アミノメチル）アゼチジン－１_ィル］-Ｎ[2]-［１-（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ[4]_（ピラジン_２_ィル）ピリミジン_２，４―ジアミン、

（２２６） （Ｓ）-Ｎ-［（１-｛２-［１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_ィルアミノ）ピリミジン_４―ィル｝アゼチジン－３_ィル）メチル］エタンスルホンアミド、

（２２７） （Ｓ）-Ｎ-［（１-｛２-［１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_ィルアミノ）ピリミジン_４―ィル｝アゼチジン－３_ィル）メチル］アセトアミド、

（２２８） （Ｓ）-Ｎ[2]-［１-（４―フルオロフェニル）エチル］_４_［３_モルホリノアゼチジン－１_ィル］_Ｎ[6]_（ピラジン_２_ィル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（２２９） （Ｓ）-１-（１-｛２_［１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―ィルアミノ）ピリジン－４―ィル｝アゼチジン―３_ィル）ピペ リジン_４_オール。

[0027] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、医薬として有用である。

以下に本発明に係る各用語を詳述する。

[0028] 「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を挙げることができる。

[0029] 「アルキル」としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～8のもの、具体的には、メチル、エチル、n—プロピル、イソプロピル、n—ブチル、イソブチル、sec—ブチル、tert—ブチル、n—ペンチル、イソペンチル、n—ヘキシル、イソヘキシル、n—ヘプチル、イソヘプチル、n—オクチルを挙げることができる。なかでも、炭素数1～6のものが好ましく、炭素数1～3のものがより好ましい。

[0030] 「アルキルスルホニル」、「アルキルカルボニルアミノ」、「ヒドロキシアルキル」、「(シクロアルキル)アルキル」、「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノ」、「(ヒドロキシアルキル)アミノ」、「(アルコキシアルキル)アミノ」、「ジアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノアルキル」「(シクロアルキル)アルキルアミノ」、「アルキルカルボニル」、「アルキルカルボニルアミノ」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルホニルアミノ」、「モノアルキルアミノスルホニル」のアルキル部分としては、上記の「アルキル」と同様のものを挙げることができる。

[0031] 「ハロアルキル」としては、例えば、1個又はそれ以上のハロゲン原子が置換可能な任意の位置で置換された直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～8のアルキルを挙げることができる。「ハロアルキル」のアルキル部分、ハロゲン部分としては、それぞれ上記の「アルキル」、「ハロゲン」と同様のものを挙げることができる。

[0032] 「シクロアルキル」としては、例えば、炭素数3～8のもの、具体的には、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、シクロオクチル等が挙げられる。

[0033] 「(シクロアルキル)アルキル」、「シクロアルキルアミノ」、「(シク

ロアルキル）アルキルァミノ」のシクロアルキル部分としては、上記の「シクロアルキル」と同様のものを挙げることができる。

[0034] 「アルコキシ」としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～8のもの、具体的には、メトキシ、エトキシ、ｎ_プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ—プトキシ、イソプトキシ、ｓｅｃ—プトキシ、ｔ—プトキシ、ｎ—ペンチルオキシ、ｎ—ヘキシルオキシ、ｎ—ヘプチルオキシ、ｎ—オクチルオキシを挙げることができる。

[0035] 「アルコキシアルキル」、「(アルコキシアルキル）ァミノ」のアルコキシ部分としては、上記の「アルコキシ」と同様のものを挙げることができる。

[0036] 「アリール」としては、炭素数6～10のもの、例えば、フエニル、1_ナフチル、2_ナフチルを挙げることができる。なかでもフエニルが好ましい。

[0037] 「アラルキル」としては、例えば、炭素数6～10のアリールが置換可能な任意の位置で置換された直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～8のアルキル、例えば、ベンジル、フエニルェチル（例えば、1_フエニルェチル，2—フェニルェチル）、フエニルプロピル（1_フエニルプロピル、2_フエニルプロピル、3_フエニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1_ナフチルメチル、2_ナフチルメチル等）が挙げることができる。

[0038] 飽和環状アミノ基」としては、例えば、環構成原子として、0又はSを1個有していてもよい、Nを1個又は2個有する4員～7員の飽和環状アミノ基、具体的には、1—アゼチジニル、1_ピロリジニル、1_イミダゾリジニル、ピペリジノ、1_ピペラジニル、1—テトラヒドロピリミジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、1_ホモピペラジニルを挙げることができる。

[0039] 「1個のNを含む飽和複素環式基」としては、例えば、環構成原子として、Nを1個有する5員又は6員の飽和複素環式基、具体的には、例えば、2—ピロリジニル、3_ピロリジニル、2－ピペリジニル、3－ピペリジニル

、４―ピペリジニルを挙げることができる。

[0040] 「1個の0を含んでいてもよい飽和環式基」としては、例えば、環構成原子として、0を1個有していてもよい5員又は6員の飽和環式基、具体的には、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルを挙げることができる。

[0041] 「ヘテロアリール」としては、例えば、環構成原子として、Ｎ、０、Ｓを１個ないし4個有する5員若しくは6員のもの、具体的には、例えば、フリル（例えば、２―フリル、３―フリル）、チェニル（例えば、２_チェニル、３_チェニル）、ピロリル（例えば、１_ピロリル、２_ピロリル、３_ピロリル）、イミダゾリル（例えば、１_イミダゾリル、２_イミダゾリル、４_イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、１―ピラゾリル、３―ピラゾリル、４―ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、１，２，４_トリアゾール_１_ィル、１，２，４_トリアゾール_３_ィル、１，２，４_トリアゾール_４_ィル）、テトラゾリル（例えば、１―テトラゾリル、２―テトラゾリル、５―テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、２―オキサゾリル、４―オキサゾリル、５―オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、３_イソキサゾリル、４_イソキサゾリル、５_イソキサゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、１，３，４_オキサジアゾール_２―ィル）、チアゾリル（例えば、２_チアゾリル、４_チアゾリル、５_チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアゾリル（例えば、３_イソチアゾリル、４_イソチアゾリル、５_イソチアゾリル）、ピリジル（例えば、２_ピリジル、３_ピリジル、４_ピリジル）、ピリダジニル（例えば、３_ピリダジニル、４_ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、２_ピリミジニル、４_ピリミジニル、５_ピリミジニル）、ピラジニル（例えば、２_ピラジニル）を挙げることができる。

[0042] 「テトラヒドロフラニル」としては、例えば、２―テトラヒドフラニル、３―ヒドロフラニルを挙げることができる。

[0043] 「テトラヒドロピラニル」としては、例えば、２―テトラヒドロピラニル

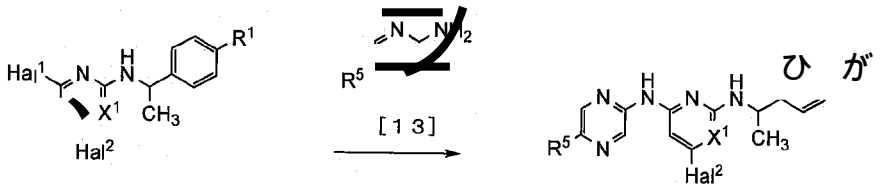
、3—テトラヒドロビラニル、4—テトラヒドロビラニルを挙げることができる。

発明を実施するための形態

[0044] 本発明化合物は、公知化合物又は容易に合成可能な中間体から、例えば下記の方法に従って製造することができる。本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後に反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により脱離することができる。

[0045] 製法1 Rえがハロゲンの場合

[化21]



[12] [1a]

(R1、R5は、前記と同義である。X1は、CH又はNを表す。Hal、Hal2は、同一又は異なって、ハロゲンを表す。)

本反応は、化合物[12]と化合物[13]とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であって、それ故、縮合反応としてそれ自体公知の方法によって行うことができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4—ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、N,N—ジメチルホルムアミド、N,N_ジメチルアセトアミド、N_メチル_2_ピロリドンなどのアミド類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応は塩基の存在下、20℃~200℃の範囲内で行う。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)が挙げられる。使用しうるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリール1モルに対して、0.0001~0.1モルの範囲内が適当であ

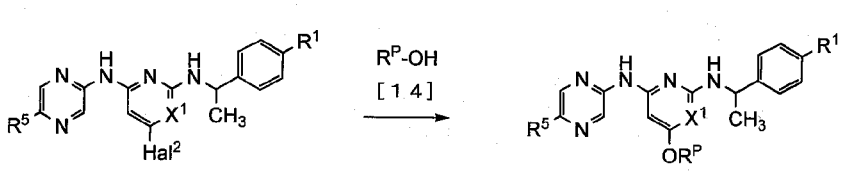
る。使用しうるパラジウム触媒のリガンドとしては、例えば、１，1’—ビス(ジフエニルホスフイノ)フエロセン、４，５_ビス(ジフエニルホスフイノ)_９，９'—ジメチルキサンテン、２—ジシクロヘキシルホスフイノ-２'，４'，６'—トリイソプロピルビフエニル、(土)－２，２'—ビス(ジフエニルホスフイノ)_１，1’—ビナフチル、２_(ジ－t—プチルホスフイノ)ビフエニル、ビス[２—(ジフエニルホスフイノ)フエニル]エーテル、トリt—プチルホスフィンを挙げることができる。使用しうる塩基としては、例えば、ナトリウムt—プトキシド、リン酸三カリゥム、炭酸セシウムを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、１０分～２４時間の範囲内が適当である。

原料化合物である化合物[１２]は、公知の方法(Bioorg. Med. Chem. Lett.，14，2004，4249－4252、Org. Lett.，6，2004，3671-3674など)に準じて製造することができる。

[0046] 製法２__Rえが_ORPの場合(式中、RPは、前記と同義である。)

製法２—１

[化22]



[１a] [１b]

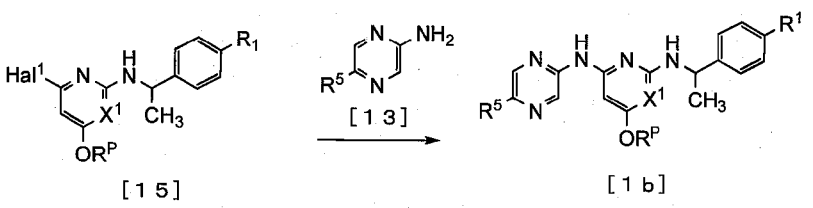
(X1、R1、R5、Hal2は、前記と同義である。RPは、ヒドロキシ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、テトラヒドロフラニル、及びシクロアルキルからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキル、又は、ヒドロキシで置換されていてもよく、１個の０を含んでいてもよい飽和環式基を表す。)

本反応は、化合物[１a]とアルコール化合物[１４]とのパラジウム触媒を用いた縮合反応により行われる。使用しうる溶媒としては、反応に関与

しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、１，４―ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、Ｎ，Ｎ―ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ＿ジメチルアセトアミド、Ｎ―メチル＿２―ピロリドンなどのアミド類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。本反応は塩基の存在下、２０℃～２００℃の範囲内で行うことができる。パラジウム触媒としては、例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、酢酸パラジウム（ＩＩ）が挙げられる。使用しうるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリール１モルに対して、０．００１～０．１モルの範囲内が適当である。使用しうるパラジウム触媒のリガンドとしては、例えば、４，５＿ビス（ジフエニルホスフイノ）＿９，９'―ジメチルキサンテン、２―ジシクロヘキシルホスフイノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフエニル、（土）＿２，２'―ビス（ジフエニルホスフイノ）－１，１'―ビナフチル、２＿（ジ－ｔ―ブチルホスフイノ）ビフエニル、ビス［２―（ジフエニルホスフイノ）フエニル］エーテルを挙げることができる。使用しうる塩基としては、例えば、ナトリウムｔ―ブトキシド、リン酸三カリウムを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、１０分～２４時間の範囲内が適当である。

[0047] 製法２＿２

[化23]



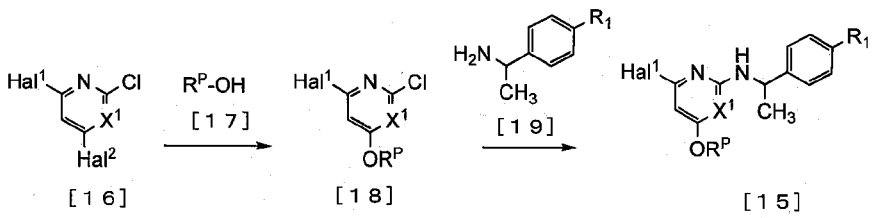
（X^1、R^1、R^5、R^p、Ｈａｌ，は、前記と同義である。）

本反応は、化合物［１５］と化合物［１３］とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であって、前記製法１と同様の方法によって行うことができる。

[0048] 原料化合物である化合物［１５］は、例えば、次の方法に従って製造する

ことができる。

[0049] [化24]



（Ｘｉ、Ｒｉ、ＲＰ、Ｈａｌ[1]、Ｈａｌ[2]は、前記と同義である。）

工程１

化合物［１８］は、化合物［１６］とアルコール化合物［１７］とを適当な溶媒中、塩基の存在下、＿２０℃～１００℃の範囲内で反応させることにより製造することができる。使用しうる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等を挙げることができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、１，４＿ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、Ｎ，Ｎ—ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ＿ジメチルアセトアミド、Ｎ—メチル＿２＿ピロリドンなどのアミド類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常３０分から２４時間が適当である。

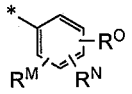
[0050] 工程２

本反応は、化合物［１８］と化合物［１９］とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であって、それ故、縮合反応としてそれ自体公知の方法によって行うことができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、１，４—ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、Ｎ，Ｎ—ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ＿ジメチルアセトアミド、Ｎ＿メチル＿２＿ピロリドンなどのアミド類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。本反応は、塩基の存在下、２０℃～２００℃の範囲内で反応を行うことができる。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）（ク

ロロホルム）ジパラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）を挙げることができる。使用しうるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリール1モルに対して、0.0001～0.1モルの範囲内が適当である。使用しうるパラジウム触媒のリガンドとしては、例えば、4，5_ビス（ジフエニルホスフイノ）_9，9'—ジメチルキサンテン、（土）_2，2'—ビス（ジフエニルホスフイノ）_1，1'—ビナフチル、2_（ジーt—プチルホスフイノ）ビフエニル、ビス[2-（ジフエニルホスフイノ）フエニル]エーテル、トリt—プチルホスフィンを挙げることができる。使用しうる塩基としては、例えば、ナトリウムt—プトキシド、リン酸三カリウム、炭酸セシウムを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。

[0051] 製法3 R^2が次の一般式「9]で表される基、

[化25]



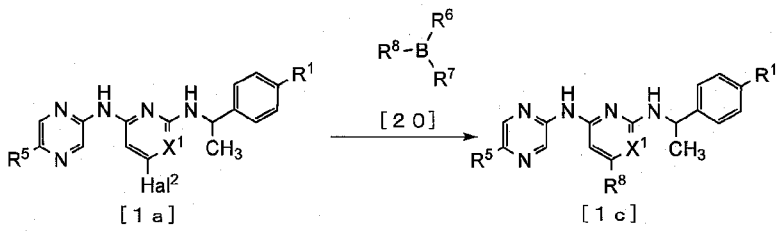
[9]

（式中、R^M、R^N、R^O、*は、前記と同義である。）、又は、

シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル、アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、アラルキル、ヒドロキシカルボニル及びアルコキシアルキルからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいヘテロアリール（但し、結さ手がCから出ているキ，のに眼る。）の場合

[0052] 製法3_1

[化26]

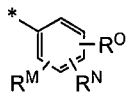


[1a] [1c]

(Xi、Ri、Rs、Ha l^{2}は、前記と同義である。R^6、R^{7}は、いずれもヒドロキシを表すか、R^{6}とR^{7}が一緒になって、—0—C(CH$_3$)$_2$-C(CH$_3$)$_2$-0-、-0-(CH$_2$)$_3$-0-、又は、—0—CH$_2$—C(CH$_3$)$_2$-CH$_2$_0_を表す。

$_{R\ 8}$は、次の一般式[9]で表される基、

[0053] [化27]



[9]

(式中、R^M、R^N、R$_O$、*は、前記と同義である。)、又は、

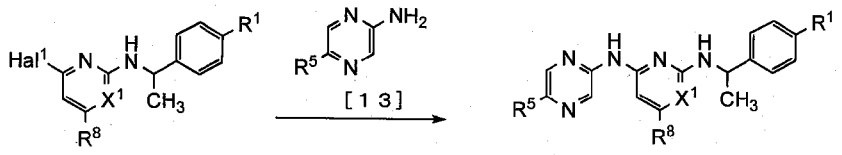
シァノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ァラルキル、ヒドロキシカルボニル及びアルコキシアルキルからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいヘテロアリール(但し、結合手がCから出ているものに限る。)を表す。)

本反応は、化合物[1a]と有機ホウ素化合物[20]とを用いたクロスカツプリング反応であり、それ自体公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒と塩基の存在下、適当な溶媒中、20~200℃で行うことができる。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、テトラキス(トリフエニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'—ビス(ジフエニルホスフイノ)フエロセン—パラジウム(II)ジクロリド—ジクロロメタン錯体を挙げる

ことができる。使用しうるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリール１モルに対して、０．００１～０．１モルの範囲内が適当である。使用しうる反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、１，４＿ジオキサン、１，２—ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、Ｎ，Ｎ—ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ＿ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。また、使用しうる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、３０分～２４時間の範囲内が適当である。

[0054] 製法３＿２

[化28]



（X^1、R^1、R^5、R^8、Ｈａｌ,は、前記と同義である。）

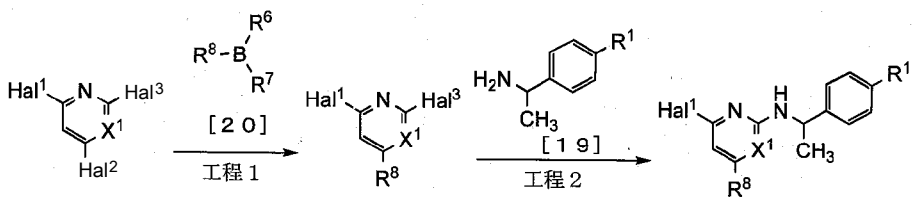
本反応は、化合物［２１］と化合物［１３］とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であって、それ自体公知の方法によって行われる。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、１，４＿ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、Ｎ，Ｎ—ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ＿ジメチルアセトアミド、一＿メチル＿２＿ピロリドンなどのアミド類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。本反応は塩基の存在下、２０℃～２００℃の範囲内で反応を行うことができる。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、酢酸パラジウム（ＩＩ）

が挙げられる。使用しうるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリール１モルに対して、０．００１～０．１モルの範囲内が適当である。使用しうるパラジゥム触媒のリガンドとしては、例えば、１，１’—ビス（ジフエニルホスフイノ）フエロセン、４，５＿ビス（ジフエニルホスフイノ）＿９，９'—ジメチルキサンテン、２—ジシクロヘキシルホスフィノー２'，４'，６'—トリイソプロピルビフエニル、（土）＿２，２'—ビス（ジフエニルホスフイノ）＿１，１’—ビナフチル、２＿（ジーｔ—ブチルホスフイノ）ビフエニル、ビス［２—（ジフエニルホスフイノ）フエニル］エーテル、トリｔ—ブチルホスフィンを挙げることができる。使用しうる塩基としては、例えば、ナトリウムｔ—ブトキシド、リン酸三カリウム、炭酸セシウムを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、１０分～２４時間の範囲内が適当である。

[0055] 原料化合物である化合物［２１］は、例えば次の３つの方法に従って製造することができる。

[0056] 方法Ａ

[化29]



［２２］ ［２３］ ［２１］

（X^1、R^1、R^6、R^7、R^8、Hal^1、Hal^2は、前記と同義である。Hal^3は、ハロゲンを表す。）

工程１

本反応は、化合物［２２］と有機ホウ素化合物［２０］とを用いたクロスカツプリング反応であり、それ自体公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒と塩基の存在下、適当な溶媒中、２０～２００℃の範囲内で行うことができる。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、テトラキス（トリフエニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス

（トリフエニルホスフィン）パラジウム、１，1’—ビス (ジフエニルホスフイノ）フエロセン—パラジウム（ＩＩ）ジクロリド—ジクロロメタン錯体を挙げることができる。使用しうるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリ—ル１モルに対して、０．００１～０．１モルの範囲内が適当である。使用しうる反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、１，４＿ジオキサン、１，２—ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、Ｎ，Ｎ-ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ＿ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。使用しうる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、３０分～２４時間の範囲内が適当である。

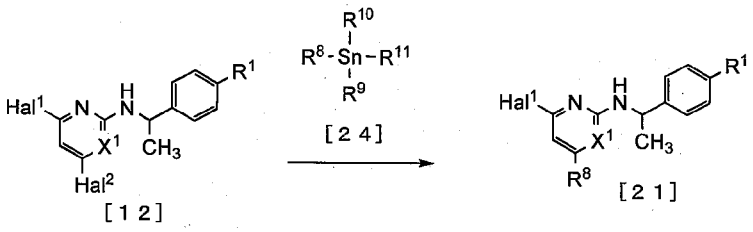
工程２

本反応は、化合物［２３］と化合物［１９］とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であって、それ故、縮合反応としてそれ自体公知の方法によって行うことができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、１，４—ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、Ｎ，Ｎ—ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ＿ジメチルアセトアミド、Ｎ＿メチル＿２＿ピロリドンなどのアミド類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。本反応は、塩基の存在下、２０℃～２００℃の範囲内で反応を行うことができる。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、トリス (ジベンジリデンアセトン）(クロロホルム）ジパラジウム (0）、トリス (ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム (0）、酢酸パラジウム（ＩＩ）を挙げることができる。使用しうるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリール１モルに対して、０．００１～０．１モルの範囲内が適当である。使用しうるパラジウム触媒のリガンドとしては、例えば、４，５＿ビス (ジフエニルホスフイノ）＿９，９'—ジ

メチルキサンテン、 (土）_２，２，—ビス (ジフエニルホスフイノ）_１，1' —ビナフチル、２_ （ジーｔ—プチルホスフイノ）ビフエニル、ビス［２- （ジフエニルホスフイノ）フエニル］エーテル、トリｔ—プチルホスフィンを挙げることができる。使用しうる塩基としては、例えば、ナトリウムｔ—プトキシド、リン酸三カリウム、炭酸セシウムを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、１０分〜２４時間の範囲内が適当である。

[0057] 方法Ｂ

[化30]



[12] [21]

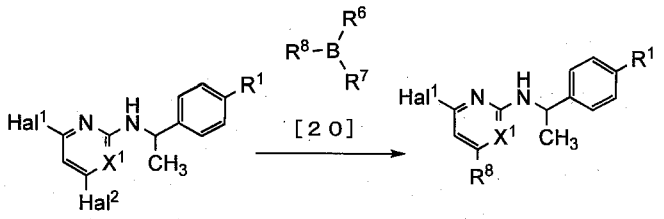
（X^1、R^1、R^8、Hal^1、Hal^2は、前記と同義である。R^9、R^{10}、R^{11}は、同一又は異なって、アルキルを表す。）

本反応は、化合物［１２］と有機スズ化合物［２４］とを用いたクロスカップリング反応で、それ自体公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒存在下、適当な溶媒中、２０〜２００℃で行うことができる。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、テトラキス（トリフエニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフエニルホスフィン）パラジウム、１，1’—ビス (ジフエニルホスフイノ）フエロセン—パラジウム（ＩＩ）ジクロリド—ジクロロメタン錯体、酢酸パラジウムを挙げることができる。使用しうるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリール１モルに対して、０．００１〜０．１モルの範囲内が適当である。使用しうる反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、１，４_ジオキサン、１，２—ジメトキシエタンなどのエーテル類、Ｎ，Ｎ—ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ_ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、又はこれらの混

合溶媒を挙げることができる。また酸化銅や酸化銀のような添加剤を加えることも出来る。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～24時間の範囲内が適当である。

[0058] 方法C

[化31]



[12] [21]

(X1、R1、R6、R7、R8、Hal1、Hal2は、前記と同義である。)

本反応は、化合物[12]と有機ホウ素化合物[20]とを用いたクロスカツプリング反応であり、それ自体公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒と塩基の存在下、適当な溶媒中、20～200℃の範囲内で行うことができる。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、テトラキス(トリフエニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフエニルホスフィン)パラジウム、1,1'—ビス(ジフエニルホスフイノ)フエロセン—パラジウム(II)ジクロリド—ジクロロメタン錯体を挙げることができる。使用しうるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリール1モルに対して、0.0001～0.1モルの範囲内が適当である。使用しうる反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4_ジオキサン、1,2—ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N_ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。使用しうる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間の範囲内が適

当である。

[0059] 製法４　Ｒえが次の一般式「3]で表される基

[化32]

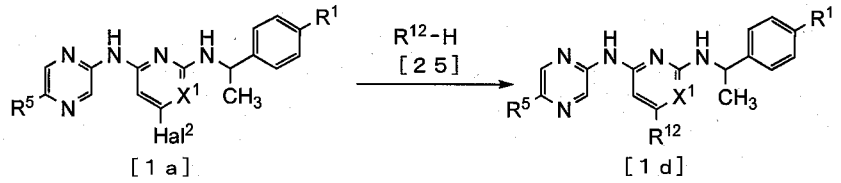


[3]

(式中、ＲＦ、ＲＧは、前記と同義である。）の場合

[0060] 製法４- 1

[化33]



[1a] [1d]

(Ｘｉ、Ｒｉ、Ｒ5、ＨａＩ2は、前記と同義である。Ｒ12は、次の一般式［3］で表される基を表す。

[0061] [化34]



[3]

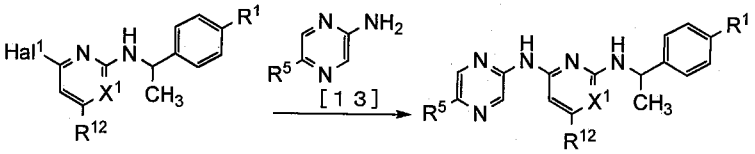
(式中、ＲＦ、ＲＧは、前記と同義である。））

本反応は、化合物［１ａ］と化合物［２５］とを用いたクロスカップリング反応であり、それ自体公知の方法によって行うことができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、１，４＿ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、Ｎ，Ｎ—ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ＿ジメチルァセトアミド、一＿メチル＿２＿ピロリドンなどのアミド類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。本反応は、例えばパラジウム触媒と塩基の存在下、適当な溶媒中、２０～２００℃の範囲内で行うことができる。使用しう

るパラジウム触媒としては、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)を挙げることができる。使用しうるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリール1モルに対して、0.001~0.1モルの範囲内が適当である。使用しうるパラジウム触媒のリガンドとしては、例えば、1,1'—ビス(ジフエニルホスフイノ)フエロセン、4,5_ビス(ジフエニルホスフイノ)_9,9'—ジメチルキサンテン、2—ジシクロヘキシルホスフィノー2',4',6'—トリイソプロピルビフエニル、(土)_2,2'—ビス(ジフエニルホスフイノ)_1,1'—ビナフチル、2_(ジーt—プチルホスフイノ)ビフエニル、ビス[2—(ジフエニルホスフイノ)フエニル]エーテル、トリt—プチルホスフィンを挙げることができる。使用しうる塩基としては、例えば、ナトリウムt_プトキシド、リン酸三カリウム、炭酸セシウムを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分ー24時間の範囲内が適当である。

[0062] 製法4-2

[化35]



[26] [1d]

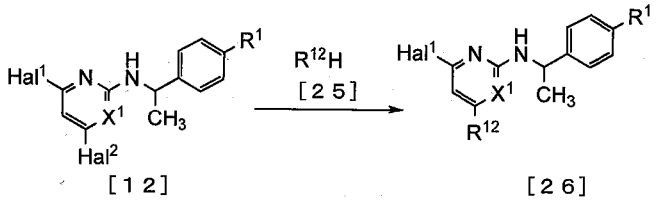
(X1、R1、R5、R12、Hal1は、前記と同義である。)

本反応は、化合物[26]と化合物[13]とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であって、それ自体公知の方法によって行うことができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4_ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、N,N—ジメチルホルムアミド、N,N—ジメチルアセトアミド、N—メチル_2_ピロリドンなどのアミド類、又はこれらの

混合溶媒を挙げることができる。本反応は塩基の存在下、２０℃～２００℃の範囲内で反応を行うことができる。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(０)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジゥム(ＩＩ)を挙げることができる。使用しうるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリール１モルに対して、０．００１～０．１モルの範囲内が適当である。使用しうるパラジウム触媒のリガンドとしては、例えば、１，１'—ビス(ジフエニルホスフイノ)フエロセン、４，５—ビス(ジフエニルホスフイノ)_９，９'—ジメチルキサンテン、２—ジシクロヘキシルホスフィノー２'，４'，６'—トリイソプロピルビフエニル、(土)_２，２'—ビス(ジフエニルホスフイノ)_１，1'—ビナフチル、２_(ジーｔ—プチルホスフイノ)ビフエニル、ビス[２—(ジフエニルホスフイノ)フェニル]エーテル、トリｔ—プチルホスフィンを挙げることができる。使用しうる塩基としては、例えば、ナトリウムｔ—プトキシド、リン酸三カリウム、炭酸セシウムを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、１０分～２４時間の範囲内が適当である。

[0063] 原料化合物である化合物[２６]は、例えば、次の２つの方法に従って製造することができる。

[化36]



[１２] [２６]

(Ｘｉ、Ｒｉ、Ｒｉ2、Ｈａｌ1、Ｈａｌ2は、前記と同義である。)

方法ａ

化合物[２６]は、化合物[１２]と化合物[２５]とを適当な溶媒中、塩基の存在下、２０℃～２００℃の範囲内で反応させることにより製造する

ことができる。使用しうる塩基は、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N，N—ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムを挙げることができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、1—プタノール、2—メトキシエタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1，4_ジオキサンなどのエーテル類、N，N—ジメチルホルムアミド、N，N_ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1~24時間の範囲内が適当である。

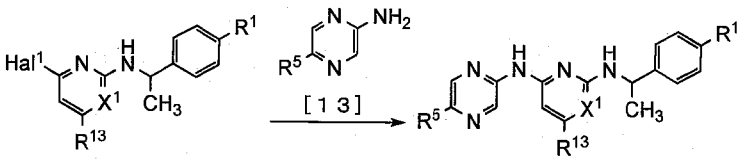
方法b

化合物[26]は、化合物[12]と化合物[25]とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であって、それ自体公知の方法によって行うことができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1，4_ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。本反応は塩基の存在下、20℃~200℃の範囲内で反応を行うことができる。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)を挙げることができる。使用しうるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリール1モルに対して、0.0001~0.1モルの範囲内が適当である。使用しうるパラジウム触媒のリガンドとしては、例えば、1，1'—ビス(ジフエニルホスフイノ)フエロセン、4，5_ビス(ジフエニルホスフイノ)_9，9'—ジメチルキサンテン、2—ジシクロヘキシルホスフィノー2'，4'，6'_トリイソプロピルビフエニル、(土)_2，2'—ビス(ジフエニルホスフイノ)_1，1'—ビナフチル、2_(ジーt—プチルホスフイノ)ビフエニル、ビス[2—(ジフエニルホスフイノ)フエニル]エーテル、トリt_プチルホスフィンを挙げることができる。使用しうる塩基としては、例えば

、ナトリウムｔ—ブトキシド、リン酸三カリウム、炭酸セシウムを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、１０分ー２４時間の範囲内が適当である。

[0064] 製法５＿Ｒえがシアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル、アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ァラルキル、ヒドロキシカルボニル及びアルコキシアルキルからなる群から選択される１若しくは２個の基で置換されていてもよいヘテロアリール（但し、結合手がＮから出ているものに限る。）の％合

[化37]



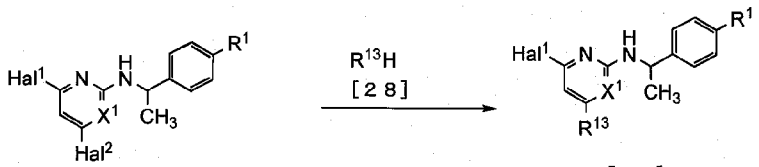
[２７] [１３] [１ｅ]

（Ｘ[1]、Ｒ[1]、Ｒ[5]、Ｈａｌ,は、前記と同義である。Ｒ[13]は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル、アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ァラルキル、ヒドロキシカルボニル及びアルコキシアルキルからなる群から選択される１若しくは２個の基で置換されていてもよいヘテロアリール（但し、結合手がＮから出ているものに限る。）を表す。）

本反応は、化合物［２７］と化合物［１３］とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であつて、前記製法４＿２と同様の方法により行うことができる。

原料化合物である化合物［２７］は、次の方法に従って製造することができる。

[0065] [化38]



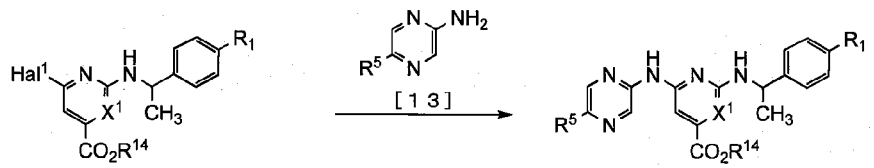
[１２] [２８] [２７]

（Ｘｉ、Ｒｉ、R_{i3}、Hal_i、Hal_2は、前記と同義である。）

本反応は、化合物［１２］と化合物［２８］とを用いたクロスカップリング反応であり、それ自体公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えば、銅触媒の存在又は非存在下に、適当な溶媒中、２０～２００℃の範囲内で行うことができる。使用しうる銅触媒としては、例えば、ヨウ化銅、酢酸銅などを挙げることができる。使用しうる銅触媒の量は、ハロゲン化アリール１モルに対して、０．０１～０．２モルの範囲内が適当である。また、銅の配位子として、トランス－Ｎ，Ｎ'－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン、トランス－１，２－シクロヘキサンジアミン、１，１０－フェナントロリンなどを挙げることができる。使用しうる反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。使用しうる塩基としては、例えば、リン酸三カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、３０分～２４時間の範囲内が適当である。

［0066］ 製法６　Ｒえが アルコキシカルボニルの場合

［化39］

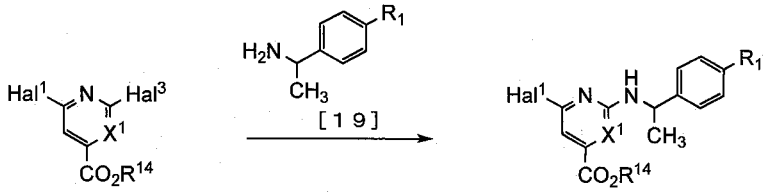


（X^1、R^1、R^5、Hal^1は、前記と同義である。R^{14}は、アルキルを表す。）

本反応は、化合物［２９］と化合物［１３］とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であつて、前記製法４－２と同様の方法により行うことができる。

[0067] 原料化合物である化合物［２９］は、次の方法に従って製造することができる。

[化40]

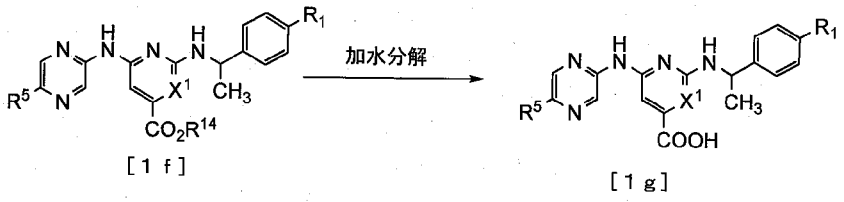


（Ｘｉ、Ｒｔ、Ｒｉ４、Ｈａｌｔ、Ｈａｌ３は、前記と同義である。）

本反応は、化合物［３０］と化合物［１９］とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であって、前記原料化合物である化合物［１５］の製法の工程２と同様の方法により行うことができる。

[0068] 製法７ Rえが ヒドロキシカルボニルの場合

[化41]



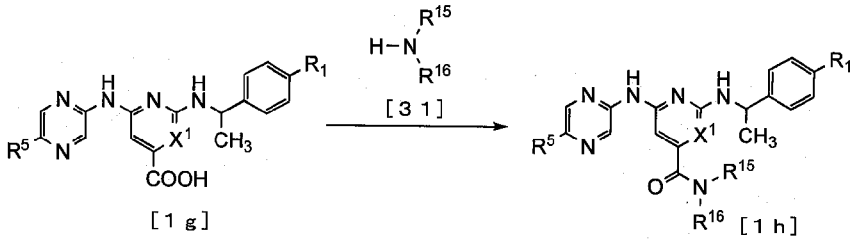
（Ｘ[1]、Ｒ[1]、Ｒ[5]、Ｒ[14]は、前記と同義である。）

本反応は、化合物［１ｆ］の加水分解反応であって、それ自体公知の方法によって行うことができる。通常、酸又は塩基存在下において、化合物［１ｆ］を加水分解することにより化合物［１ｇ］を製造することができる。本反応に使用される酸としては、例えば、塩酸、硫酸のような無機酸、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。本反応に使用しうる反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、１，４―ジオキサンなどのエーテル類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、０℃～１００℃で行われ、反応時間は通常３０分～２４時間で

ある。

[0069] 製法８＿Ｒえが＿（ａ）＿アルキル若しくはアルキルスルホニルで置換されていてもよい飽和環状アミノ基、＿又は、＿（ｂ）＿アルキル、＿シクロアルキル、＿（シクロアルキル）アルキル、＿ァラルキル、＿ハロアルキル、＿ジアルキルアミノアルキル、＿アルコキシアルキル、＿及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される１若しくは２個の基を置換されていてもよいアミノカルボニルの場合

[化42]



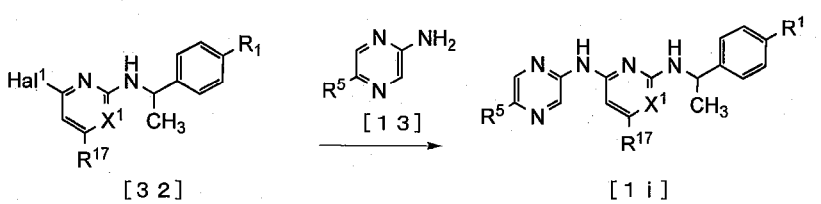
（Ｘｉ、Ｒｉ、Ｒ５は、前記と同義である。Ｒｉ５、Ｒ１６は、同一又は異なって、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ァラルキル、ハロアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、若しくは、ヒドロキシアルキルを表すか、又は隣接するＮと一緒になって、飽和環状アミノ基を表す。かかる飽和環状アミノ基は、アルキル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよい。）

本反応は、化合物［１９］と化合物［３１］との縮合反応であって、縮合反応としてそれ自体公知の方法によって行うことができる。化合物［１ｇ］で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、化合物［３１］を反応させることにより、化合物［１ｈ］を合成することができる。化合物［１ｇ］の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸プロミド）、混合酸無水物、イミダゾリド、活性アミド等、アミド縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。化合物［１ｇ］を用いる場合には、塩基の存在又は非存在下において、縮合剤を使用して、＿２０～１００℃で反応を行うことができる。本反応に使用しうる縮合剤としては、例えば、１，１’―オキサリルジイミダゾール、１＿エチル＿３＿（３＿ジメチ

ルァミノプロピル）カルポジイミド、ジシクロヘキシルカルポジイミド、シァノホスホン酸ジェチル、0—(ベンゾトリアゾール—1—ィル）_N，N，N'，N'—テトラメチルゥロニゥムヘキサフルオロリン酸塩、1H—ベンゾトリァゾール－1—ィルオキシトリピロリジノホスホニゥムヘキサフルオロホスファートを挙げることができる。本反応に使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルァミン、N，N—ジイソプロピルェチルァミン、N，N—ジメチルァニリン、ピリジン、1，8—ジァザビシクロ[5，4，0]_7_ゥンデセンの有機塩基を挙げることができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、1，4_ジオキサン、ジェチルェーテルなどのエーテル類、N，N—ジメチルホルムアミド、N，N_ジメチルァセトアミドなどのアミド類、ァセトニトリル、プロピオンニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。また、必要に応じて、添加剤を使用することができる。使用しうる添加剤としては、例えば、1—ヒドロキシベンゾトリアゾール、1—ヒドロキシ－7_ァザベンゾトリアゾールを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によつて異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。化合物[31]及び縮合剤の使用量としては、例えば、化合物[1g]1モルに対して1倍モル～3倍モルの範囲内が適当である。

[0070] 製法9__Rえが H、_アルキルカルボニル、_アルキルスルホニルで置換されていてもよい1個のNを含む飽和複素環式基、_又は、_ヒドロキシ若しくはアルコキシで置換されていてもよいアルキルである場合

[化43]

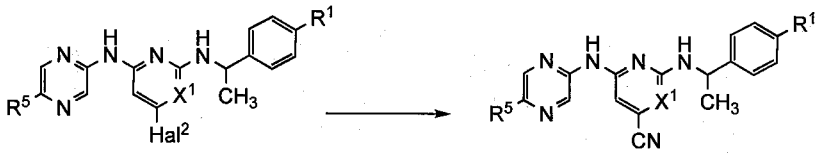


（Ｘｉ、Ｒｉ、$_{R5}$、Ｈａｌ,は、前記と同義である。Ｒ^{17}は、Ｈ、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよい１個のＮを含む飽和複素環式基、又は、ヒドロキシ若しくはアルコキシで置換されていてもよいアルキルを表す）

本反応は、化合物［３２］と化合物［１３］とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であって、前記製法１と同様の方法によって行うことができる。

［0071］ 製法１０　Ｒえがシァノである場合

［化44］



［１ａ］　［１ｊ］

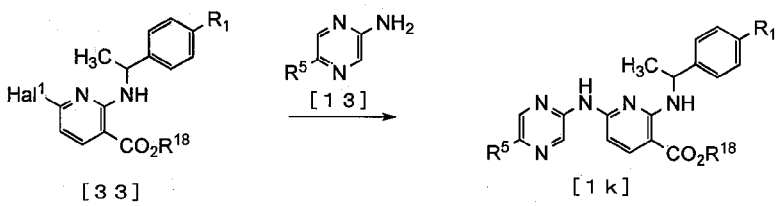
（Ｘｉ、Ｒｉ、$_{R5}$、Ｈａｌ$_2$は、前記と同義である。）

本反応は、化合物［１ａ］のシァノ化反応であって、それ自体公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒の存在又は非存在下に、適当な溶媒中、シァノ化合物と２０～２００℃の範囲内で、必要であればマイクロウエーブを用いて行うことができる。使用しうるパラジゥム触媒としては、例えば、テトラキス（トリフエニルホスフィン）パラジゥム、１，１’―ビス（ジフエニルホスフイノ）フエロセン―パラジウム（ＩＩ）ジクロリド―ジクロロメタン錯体、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）を挙げることができる。使用しうるパラジウム触媒の量は、ハロゲン化アリール１モルに対して、０．００１～０．１モルの範囲内が適当である。必要であればパラジウムのリガンドとして、４，５＿ビス（ジフエニルホスフイノ）＿９，９'―ジメチルキサンテン、２―ジシクロヘキシルホスフイノ―２'，４'，６'―トリイソプロピルビフエニル、２―ジシクロヘキシルホスフィノ―２'，６'―ジメトキシビフエニルなどを用いることができる。使用しうるシァノ化合物としては、シアン化銅（Ｉ）、シアン化亜鉛（ＩＩ）、シアン化カリウム、シアン化ナトリウムを挙げるこ

とができる。使用しうる反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、１，４＿ジオキサンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、Ｎ，Ｎ—ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ＿ジメチルァセトアミド、Ｎ＿メチル＿２＿ピロリドンなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、３０分〜２４時間の範囲内が適当である。

[0072] 製法１＿１　Ｘが—Ｃ Ｈえんであって、ＲＡがアルコキシカルボニルの場合

[化45]



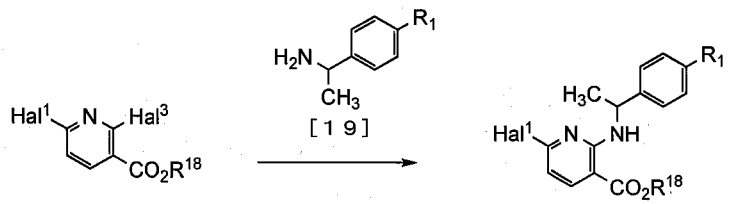
[３３] [１３] [１ｋ]

（Ｒ[1]、Ｒ[5]、Ｈａｌ[1]は、前記と同義である。Ｒ[18]は、アルキルを表す。）

本反応は、化合物［３３］と化合物［１３］とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であつて、前記製法４＿２と同様の方法により行うことができる。

[0073] 原料化合物である化合物［３３］は、次の方法に従って製造することができる。

[化46]



[３４] [１９] [３３]

（Ｒ[1]、Ｒ[18]、Ｈａｌ[1]、Ｈａｌ[3]は、前記と同義である。）

本反応は、化合物［３４］と化合物［１９］とのパラジウム触媒を用いた

縮合反応であって、前記製法３＿２、方法Ａの工程２と同様の方法により行うことができる。

[0074] 製法１２ Ｘが—ＣＲ[A]であって、[A]がヒドロキシカルボニルの場合

[化47]

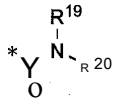


（Ｒ[1]、Ｒ[5]、Ｒ[18]は、前記と同義である。）

本反応は、化合物［１ｋ］の加水分解反応であり、前記製法７と同様の方法によって行うことができる。

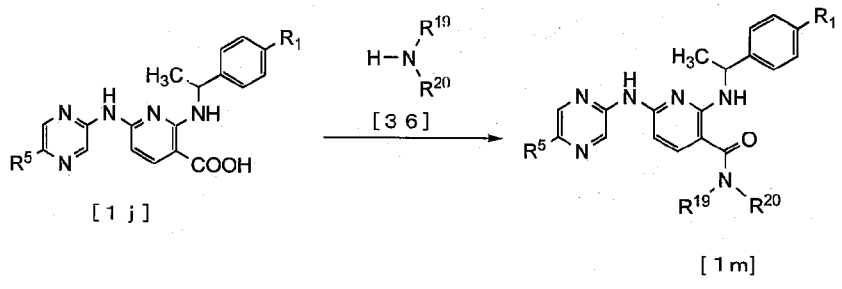
[0075] 製法１３ Ｘが—ＣＲ[A]であって、[A]が次の一般式［３５］で表される基の場合

[化48]



（式中、＊は前記と同義である。Ｒ[19]、Ｒ[20]は、同一又は異なって、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、若しくは、アルコキシアルキルを表すか、又は、隣接するＮと一緒になって、飽和環状アミノ基を表す。）

[0076] [化49]

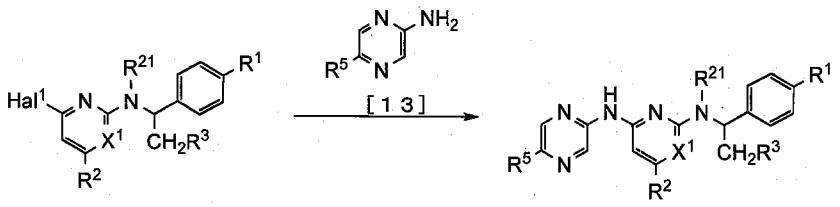


（Ｒ１、Ｒ[5]、Ｒ[19]、Ｒ[20]は、前記と同義である。）

本反応は、化合物［１ｊ］と化合物［３６］との縮合反応であって、前記製法８と同様の方法によって行うことができる。

[0077] 製法１４　R4がアルキルの場合

[化50]



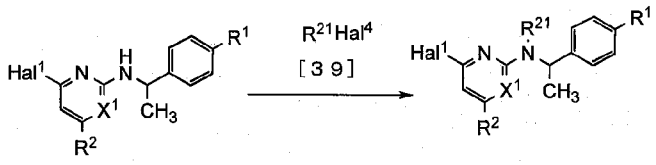
［３７］　［１１］

（Ｘ、Ｒ1、Ｒ2、Ｒ3、Ｒ5、Ｈａｌ,は、前記と同義である。Ｒ21は、アルキルを表す。）

本反応は、化合物［３７］と化合物［１３］とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であって、前記製法４＿２と同様の方法により行うことができる。

[0078] 原料化合物である化合物［３７］は、次の方法に従って製造することができる。

[化51]



［３８］　［３７］

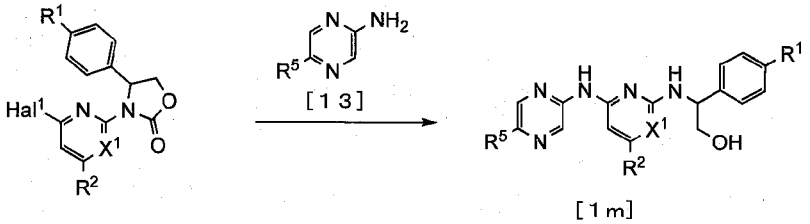
（Ｘｉ、Ｒｉ、Ｒ２、Ｒ２ｉ、Ｈａｌ1は、前記と同義である。Ｈａｌ4はハロゲンを表す。）

本工程は、化合物［３８］と化合物［３９］を適当な溶媒中、塩基の存在下、２０℃～２００℃で、必要であればマイクロウエーブを用いて、反応させることにより製造することができる。使用しうる塩基は、例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ｎ—ブチルリチウムなどを挙げることができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、１，４＿ジオキサンなどのエ

—テル類、Ｎ，Ｎ—ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ＿ジメチルァセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、ァセトニトリル、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、１０分〜２４時間の範囲内が適当である。

[0079] 製法１５＿Ｒユがヒドロキシである場合

[化52]



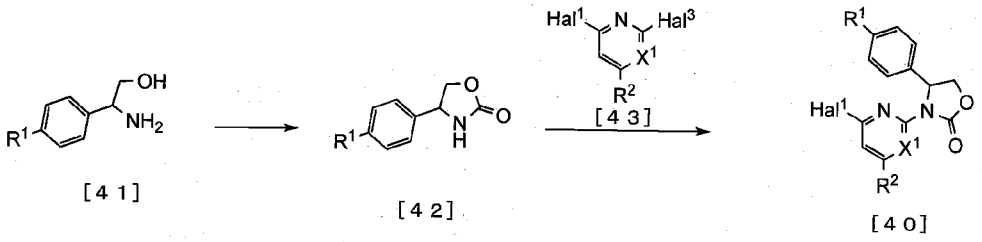
[４０] [１３] [１ｍ]

（Ｘｉ、Ｒｉ、Ｒ２、Ｒｓ、Ｈａｌ,は、前記と同義である。）

本反応は、化合物［４０］と化合物［１３］とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であって、前記製法１と同様の方法によって行うことができる。本反応に使用しうる塩基としては、ナトリウムｔ—プトキシドが適当である。

[0080] 原料化合物である化合物［４０］は、次の方法に従って製造することができる。

[化53]



[４１] [４２] [４３] [４０]

（Ｘｉ、Ｒι、Ｒ２、Ｈａｌｉ、Ｈａｌ３は、前記と同義である。）

工程１

化合物［４２］は、公知の方法（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，６５，２０００，９０５９—９０６８など）に準じて製造することができる。

工程２

本工程は、化合物［４２］と化合物［４３］とのパラジウム触媒を用いた縮合反応であって、例えば、前記製法１と同様の方法によって行うことができる。

[0081] 本発明化合物は、そのまま医薬として用いることができるが、公知の方法により医薬上許容される塩の形にして用いることもできる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、ｐ＿トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩などを挙げることができる。

例えば、本発明化合物の塩酸塩は、本発明化合物を塩化水素のアルコール溶液、酢酸エチル溶液又はジエチルエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

[0082] 本発明化合物の中には、不斉炭素を有するものも存在するが、各光学異性体及びそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。光学異性体は、例えば、上記のようにして得られたラセミ体から、その塩基性を利用して光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾィル酒石酸、マンデル酸、１０＿カンファースルホン酸等）を用いて公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することができる。その他、キラルカラムを用いた光学分割や不斉合成により製造することもできる。

また、本発明化合物に幾何異性体や互変異性体が存在する場合は、いずれか一方の異性体のみならず、それらの混合物も本発明化合物に含まれる。

[0083] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、後記の試験例に示すように、高いＲＯＳチロシンキナーゼ阻害活性を有しており、医薬として有用である。本発明化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、ＲＯＳチロシンキナーゼが関与する疾患、例えば、神経膠腫、髄膜腫、非小細胞肺癌、神経膠芽腫、慢性骨髄単球性白血病、胆管癌、肝癌、腎臓癌、膵臓癌、又は精巣癌の予防剤又は治療剤として用いることができ

る。

[0084] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩を医薬として投与する場合、本発明化合物又はその医薬上許容される塩をそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、０．００１％～９９．５％、好ましくは０．１％～９０％含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

[0085] 担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。本発明に係る医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。医薬組成物は、組織内投与、経口投与、静脈内投与、局所投与 (経皮投与、点眼等)又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。

[0086] 医薬としての用量は、年齢、体重、疾病の種類、程度等の患者の状態、投与経路を考慮した上で調製することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物又はその医薬上許容される塩の有効成分量として、経口投与の場合、１日あたり、０．１ｍｇ～５ｇ/ 成人の範囲、好ましくは、１ｍｇ～５００ｍｇ/ 成人の範囲が適当である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、１日１回又は数回に分けて投与するか又は1～２４時間かけて静脈内に連続投与することができる。

実施例

[0087] 以下に参考例、実施例、試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

[0088] 参考例１ （Ｓ）－４．６―ジクロロ―Ｎ―「１－（４―フルオロフェニル）エチル」ピリミジン－２―アミン

２，４，６―トリクロロピリミジン２．４ｇをテトラヒドロフラン２４ｍｌに溶解し、室温にてトリエチルアミン２．Ｏｍｌを加え、続いて (Ｓ)―(－)－１－（４―フルオロフェニル）エチルアミン２．Ｏｇのテトラヒドロフラン溶液１２ｍｌを滴下した後、室温にて９．５時間撹拌した。不溶物

を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を1.77g得た。

MS(ESI)m/z 286(M+H)+

参考例2 (S)-4-クロロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-N6-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2,6-ジアミン

工程1 (S)-4,6-ジクロロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]ピリジン-2-アミン

2,4,6-トリクロロピリジン7.2g及び(S)-(-)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン2.74gを1-プタノール25mlに溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン13.7mlを加え、120℃で42時間攪拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物2.57gを黄色油状物として得た。

MS(ESI)m/z 285(M+H)+

工程2 (S)-4-クロロ-N2-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-N6-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2,6-ジアミン

(S)-4,6-ジクロロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]ピリジン-2-アミン734mg、2-アミノピラジン343mg、リン酸三カリウム1.39g、4,5-ビス(ジフエニルホスフイノ)-9,9'-ジメチルキサンテン190mg及びトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム17Omgに、1,4-ジオキサン17mlを加え、脱気、アルゴン置換して、100℃で19時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物654mgを茶色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 344(M+H)+

[0089] 実施例１　（Ｓ）－４－｛２－「１－（４－フルオロフエニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－ィルァミノ）ピリミジン－４―ィル｝ピペラジン－２―オン

工程１　（Ｓ）―４―｛６―クロロ－２―［１―（４―フルオロフェニル）ェチルァミノ］ピリミジン－４―ィル｝ピペラジン－２―オン

（Ｓ）－４，６―ジクロロ－Ｎ―［１－（４―フルオロフェニル）エチル］ピリミジン－２―アミン１５０ｍｇ及びピペラジン－２―オン５８ｍｇを１―プタノール１．５ｍｌに溶解し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルァミンを１８３μｌ加え、６０℃で２０時間撹拌した。室温まで放冷後、反応液を酢酸ェチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、標記化合物１９６ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５５（Ｍ＋Ｈ）＋

工程２　（Ｓ）―４―｛２―［１―（４―フルオロフエニル）ェチルァミノ］－６－（ピラジン－２－ィルァミノ）ピリミジン－４―ィル｝ピペラジン－２―オン

脱気したトルエン６ｍｌに、（Ｓ）―４―｛６―クロロ－２―［１―（４―フルオロフエニル）ェチルァミノ］ピリミジン－４―ィル｝ピペラジン－２－オン１９６ｍｇ、２－アミノピラジン５５ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'－トリイソプロピルビフエニル５０ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド１０１ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンァセトン）（クロロホルム）ジパラジウム２７ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１９６ｍｇを淡茶色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０９（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２　Ｎ－｛（Ｓ）－１－「２－｛「（Ｓ）－１－（４－フルオロフエ

ニル）エチル'l_アミノ}－6－（ピラジン_2_ィルアミノ）ピリミジン－4—ィル'l_ピロリジン—3—ィル}_アセトアミド_塩酸塩

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、(S)－N－（ピロリジン_3_ィル）アセトアミドを用いて、N_{(S)－1－[2－{[(S)－1－(4_フルオロフェニル）エチル]アミノ}－6－（ピラジン－2—ィルアミノ）ピリミジン－4—ィル]ピロリジン－3—ィル}アセトアミドを製造した。これをメタノールに溶解し、1N塩酸を等量加えた後、溶媒を留去して、標記化合物を白色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 437（M+H）+

実施例3（S）－6－（3,_3—ジフルォロアゼチジン—1_ィル）—Nぇ_「1_(4—フルオロフェニル）エチル,_N4_(ピラジン_2_ィル）ピリミジン_2,_4

ージアミン 塩酸塩

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、3,3—ジフルオロアゼチジン塩酸塩を用いて、(S)－6－（3,3—ジフルオロアゼチジン—1_ィル）_N2_[1－（4—フルオロフェニル）エチル]—N4—（ピラジン－2—ィル）ピリミジン－2,4—ジアミンを製造した。これをメタノールに溶解し、1N塩酸を等量加えた後、溶媒を留去して、標記化合物を白色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 402（M+H）+

実施例4（S）－N2－「1_(4_フルオロフェニル）エチル'l－4－(1_メチル_1H_ピラゾール－4_ィル）_N6_(ピラジン_2_ィル）ピリジン—2,_6—ジアミン_塩酸塩

工程1 2,6—ジクロロ－4—（1—メチル－1H—ピラゾール－4—ィル）ピリジン

脱気した1,4_ジオキサン7.5mlと水2.5mlの混合溶液に、2,6—ジクロロ－4_ヨードピリジン500mg、1_メチル_4_(4,4,5,5—テトラメチル_1,3,2_ジオキサボロラン_2_ィル）－

１Ｈ―ビラゾール３７９ｍｇ、炭酸カリウム７５３ｍｇ及び１，１’―ビス（ジフエニルホスフイノ）フエロセン―パラジウム（ＩＩ）ジクロリドージクロロメタン錯体７４ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、９０℃で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物２５７ｍｇを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ２２８（Ｍ＋Ｈ）＋

工程２ （Ｓ）―６―クロロ―Ｎ―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］－４－（１＿メチル＿１Ｈ＿ピラゾール―４＿イル）ピリジン―２＿アミン

脱気したトルエン６ｍＩに、工程１で得られた２，６―ジクロロ＿４＿（１＿メチル＿１Ｈ＿ピラゾール―４＿イル）ピリジン２５７ｍｇ、（Ｓ）－（－）－１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミン１６４ｍｇ、２－（ジ－ｔ－ブチルホスフイノ）ビフエニル６６ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド２７１ｍｇ及び酢酸パラジウム２５ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、８５℃で２時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物２４０ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ３３１（Ｍ＋Ｈ）＋

工程３ （Ｓ）＿N^2＿［１－（４＿フルオロフェニル）エチル］＿４＿（１―メチル＿１Ｈ＿ピラゾール―４＿イル）＿N^6＿（ピラジン＿２＿イル）ピリジン―２，６―ジアミン 塩酸塩

脱気したトルエン６ｍＩに、 (Ｓ）―６―クロロ―Ｎ―［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（１―メチル―１Ｈ＿ピラゾール＿４―イル）ピリジン＿２―アミン２３５ｍｇ、２＿アミノピラジン７４ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフィノ―２’，４’，６’―トリイソプロピルビフエニル６８ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド９５ｍｇ及びトリス (ジベンジリデンアセトン）(クロロホルム）ジパラジウム３７ｍｇを順次添加し、アルゴ

ン雰囲気下、１００℃で１．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(S)-N2-[1-(4—フルオロフェニル)エチル]_4_(1-メチル_１Ｈ—ピラゾール—4_イル)_N6_(ピラジン_２_イル)ピリジン_２，６—ジアミン２０４ｍｇを淡黄色粉末として得た。これをエタノールに溶解し、１Ｎ塩酸を等量加えた後、溶媒を留去して、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/z ３９０（M+H）+

実施例５ (S)-N2'-「1_(4_フルオロフェニル)エチル'1_N6'-(ピラジン_２_イル)－３，4'—ビビリジン－2'．6'—ジアミン 繊 塩

実施例４と同様の方法により、１_メチル_４_（４，４，５，５—テトラメチル_１，３，２_ジオキサボロラン_２_イル）_１Ｈ—ピラゾールの代わりに、３_（１，３，２—ジオキサボリナン—２_イル）ピリジンを用い、(S)-N2'_[1_(4—フルオロフェニル)エチル]—N6'-(ピラジン—２—イル)－３，4'—ビビリジン—2'，6'—ジアミンを製造した。これをエタノールに溶解し、１Ｎ塩酸を等量加えた後、溶媒を留去して、標記化合物を黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/z ３８７（M+H）+

実施例６ (S)-N2'-「1_(4_フルオロフェニル)エチル'1-6-メトキシ_N^_(ピラジン_２_イル)－３，4'—ビビリジン－2'，6'—ジアミン

実施例４と同様の方法により、１_メチル_４_（４，４，５，５—テトラメチル_１，３，２_ジオキサボロラン_２_イル）_１Ｈ—ピラゾールの代わりに、２—メトキシ—５_ピリジンボロン酸を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/z ４１７（M+H）+

実施例７　（Ｓ）－２'－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ」－６'－（ピラジン－２－イルアミノ）－３，４'－ビビリジン－６－オール　塩酸塩

（Ｓ）－Ｎ$^{2'}$－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－６－メトキシ－Ｎ$^{6'}$－（ピラジン－２－イル）－３，４'－ビビリジン－２'，６'－ジアミン１０８ｍｇをアセトニトリル３ｍｌに溶解させ、ヨウ化ナトリウム１１６ｍｇ及びトリメチルシリルクロライド９９μｌ加え、アルゴン雰囲気下、７０℃で３．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル及び水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて、ｐＨ９にした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(Ｓ)－２'－［１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６'－（ピラジン－２－イルアミノ）－３，４'－ビビリジン－６－オール７８ｍｇを淡黄色粉末として得た。これをメタノールに溶解し、１Ｎ塩酸を等量加えた後、溶媒を留去して、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ　４０３（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例８　（Ｓ）－Ｎ－「１－（４－フルオロフェニル）エチル」－４－（オキサゾール－５－イル）－Ｎ^{6}－（ピラジン－２－イル）ピリジン－２，６－ジアミン

工程１　５－（２，６－ジクロロピリジン－４－イル）オキサゾール

２，６－ジクロロイソニコチンアルデヒド（Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．，１９９８，１５６７－１５６８に記載の方法に準じて合成）５２８ｍｇをメタノール１０ｍｌに溶解させ、ｐ－トルエンスルホニルメチルイソシアニド５８６ｍｇ及び炭酸カリウム４１５ｍｇ加え、５０℃にて３０分間攪拌した。反応液を濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、目的物を白色粉末として６３０ｍｇ得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ２１５（M+Ｈ）+

工程２ （Ｓ）-Ｎ2-［１―（４―フルオロフェニル）エチル］―４―（オキサゾール_５_イル）-Ｎ6-（ピラジン_２_イル）ピリジン_２，６-ジアミン

脱気したトルエン３０ｍＩに、工程１で得られた５_（２，６―ジクロロピリジン―４_イル）オキサゾール６３０ｍｇ、（Ｓ）-（-）-１-（４―フルオロフェニル）エチルアミン４０８ｍｇ、２，２'―ビス（ジフエニルホスフイノ）ー１，１'―ビナフチル１８２ｍｇ、炭酸セシウム１．９ｇ及び酢酸パラジウム６６ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で１．５時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、（Ｓ）_６_クロローＮ―［１-（４―フルオロフェニル）エチル］-４-（オキサゾール―５_イル）ピリジン_２―アミン６００ｍｇを淡黄色粉末として得た。これに脱気したトルエン１０ｍＩを加え、続いて２_アミノピラジン１８０ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフイノー２'，４'，６'―トリイソプロピルビフエニル１８０ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド２５４ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム９８ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物３９０ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３７７（M+Ｈ）+

実施例９ （Ｓ）_６_クロロ_Nえ―_「１_（４_フルオロフェニル）エチル」-Ｎ4-（ピラジン_２_イル）ピリミジンー２，４―ジアミン

（Ｓ）_４，６―ジクロローＮ―［１-（４―フルオロフェニル）エチル］ピリミジンー２―アミン１．３７ｇ（参考例１）、２―アミノピラジン４６０ｍｇ、４，５_ビス（ジフエニルホスフイノ）_９、９'―ジメチルキサンテン２７７ｍｇ、リン酸三カリウム２．０４ｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム２４８ｍｇに１，４_ジオキ

サン３０ｍｌを加え、脱気、アルゴン置換して、１００℃で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシゥムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物９６Ｏｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ３４５（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１０ （Ｓ）－Ｎ^2－「１－（４＿フルオロフエニル）エチル」－６－「４＿（メチルスルホニル）フエニル」－Ｎ^4＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリミジン－２，４－ジアミン塩酸塩

脱気した１，４－ジオキサン３ｍｌと水１．２ｍｌに、（Ｓ）－６－クロロ－Ｎ^2－［１－（４－フルオロフエニル）エチル］＿Ｎ^4＿（ピラジン－２－ィル）ピリミジン＿２，４－ジアミン１００ｍｇ、４－（メチルスルホニル）フエニルボロン酸１４５ｍｇ、炭酸ナトリウム１２３ｍｇ及びテトラキス（トリフエニルホスフィン）パラジウム１７ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、（Ｓ）－Ｎ^2－［１－（４－フルオロフエニル）エチル］＿６＿［４－（メチルスルホニル）フエニル］＿Ｎ^4＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリミジン＿２，４－ジアミン１２４ｍｇを白色粉末として得た。これをメタノールに溶解し、１Ｎ塩酸を等量加えた後、溶媒を留去して、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ４６５（Ｍ＋Ｈ）＋

[0090] 実施例１１ （Ｓ）－Ｎ^2－「１＿（４＿フルオロフエニル）エチル」＿Ｎ^4－（ピラジン＿２＿ィル）＿６＿（１Ｈ－ピラゾール－４＿ィル）ピリミジン－２，４－ジアミン塩酸塩

実施例１０と同様の方法により、４＿（メチルスルホニル）フエニルボロン酸の代わりに、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオ

キサボラン_２_ィル）_１Ｈ―ピラゾール―１_カルバミン酸ｔ―ブチルを用いて、(Ｓ)-Ｎ²-[１-（４―フルオロフェニル）エチル]_Ｎ４_（ピラジン_２_ィル）_６_（１Ｈ―ピラゾール－４_ィル）ピリミジン-２，４―ジァミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３７７（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１２ (Ｓ)_２_{２_「１_(４_フルオロフェニル)_エチルアミノ,-６-(ピラジン_２_ィルアミノ)_ピリジン_４―ィルオキシ}_エタノール_塩酸塩

（Ｓ）_４_クロロ－Ｎ²―[１-（４―フルオロフェニル）エチル]―Ｎ⁶-（ピラジン_２_ィル）ピリジン_２，６―ジァミン１５０ｍｇ、リン酸三カリウム１８７ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフエニル８４ｍｇ及びトリス(ジベンジリデンァセトン)(クロロホルム)ジパラジウム４６ｍｇに、エチレングリコール３ｍｌと１，４―ジオキサン１．５ｍｌ加え、脱気、アルゴン置換して、１００℃で１３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(Ｓ)-２-{２-[１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ]_６_（ピラジン－２―ィルアミノ）ピリジン_４―ィルオキシ}エタノール６２ｍｇを淡茶色粉末として得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物５２ｍｇを黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３７０（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１３ (Ｓ)-Ｎ²-「１－(４_フルオロフェニル)_エチル]-Ｎ⁴-(ピラジン_２_ィル)_６_(ピリジン－３_ィル)_ピリミジン－２,_４―ジァミン

工程１ （Ｓ）―４―クロロ－Ｎ―[１―（４―フルオロフェニル）エチル]-６-（ピリジン－３―ィル）ピリミジン－２―アミン

脱気したトルエン１５ｍｌ エタノール７ｍｌ及び水１０ｍｌの混合溶媒に、 (S)_４，６—ジクロロ—N—[１- (４—フルオロフェニル)エチル] ピリミジン_２—アミン５００ｍｇ (参考例１)、３_ (１，３，２-ジオキサボリナン—２—イル)ピリジン３１４ｍｇ、炭酸ナトリウム９２７ｍｇ及びテトラキス (トリフエニルホスフィン)パラジウム２０２ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１１０℃で３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物２１８ｍｇを白色粉末として得た。

工程２ (S)—N^2—[１—(４—フルオロフェニル)エチル]—N^4—(ピラジン—２—イル)－６—(ピリジン—３—イル)ピリミジン—２，４—ジアミン

(S)_４_クロロ—N—[１- (４—フルオロフェニル)エチル]_６-(ピリジン—３_イル)ピリミジン_２—アミン１００ｍｇ、２—アミノピラジン３５ｍｇ、４，５_ビス (ジフエニルホスフイノ)_９，９'—ジメチルキサンテン１８ｍｇ、リン酸三カリウム１２９ｍｇ及びトリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム)ジパラジウム１６ｍｇに１，４—ジオキサン２ｍｌを加え、脱気、アルゴン置換して、１００℃で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシゥムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物５４ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ (ＥＳＩ) m/ z ３８８ (M+H)+

比旋光度 [a] $_D^{20}$ = _２９．６０° (c = ０．５，メタノール)

実施例１４ (S)-N^2-「1—(４_フルオロフェニル)エチル'1-N^4-(ピラジン_２_イル)_６_(ピリジン—２_イル)_ピリミジン—２，４—ジアミン

工程１ (S)—４—クロロ—N—[１—(４—フルオロフェニル)エチル

]－６－（ピリジン－２―イル）ピリミジン－２―アミン

脱気したトルエンに、(S)―４，６―ジクロロ－N―[１―（４―フルオロフェニル）エチル]ピリミジン_２―アミン２００ｍｇ（参考例１）、２－（トリプチルスタニル）ピリジン０．２２ｍし酸化銅５５ｍｇ及びテトラキス（トリフエニルホスフィン）パラジウム８１ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１１０℃で４時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物６３ｍｇを無色油状物として得た。

工程２　(S)―N^2―[１―（４―フルオロフェニル）エチル]―N^4―（ピラジン－２―イル）－６―（ピリジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン

(S)_４_クロロ－N―[１－（４―フルオロフェニル）エチル]_６－（ピリジン－２_イル）ピリミジン_２―アミン６２ｍｇ、２_アミノピラジン２２ｍｇ、４，５_ビス(ジフエニルホスフイノ)_９，９'―ジメチルキサンテン２２ｍｇ、リン酸三カリウム８０ｍｇ及びトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム２Ｏｍｇに１，４_ジオキサン２ｍＩを加え、脱気、アルゴン置換して、１００℃で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシゥムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物２５ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　３８８（Ｍ＋Ｈ）＋

比旋光度[α]。^{20}＝_６１．２０°（ｃ＝０．５，メタノール）

実施例１５　(S)-N^2-「１－（４―フルオロフェニル）エチル」-N^4-（ピラジン_２_イル）_６_（ピリジン－４_イル）_ピリミジン－２，４―ジアミン

実施例１４と同様の方法により、２_（トリプチルスタニル）ピリジンの代わりに、４_（トリプチルスタニル）ピリジンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３８８（M+Ｈ）+

実施例１６ (Ｓ)_１_{２_「１_(４_フルオロフェニル)エチルアミノ,-６-(ピラジン_２_イルアミノ)ピリミジン_４―イル}_ピロリジン－２―オン

工程１ （Ｓ）-１-｛６―クロロ－２―[１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ] ピリミジン_４―イル｝ピロリジン－２―オン

脱気した１，４―ジオキサン３ｍＩに、 (Ｓ）―４，６―ジクロロ－Ｎ―[１-（４_フルオロフェニル）エチル] ピリミジン_２―アミン１００ｍｇ（参考例１）、２_ピロリドン３３ｍｇ、４，５_ビス (ジフエニルホスフイノ)_９，９'―ジメチルキサンテン２０ｍｇ、リン酸三カリウム１４９ｍｇ及び トリス (ジベンジリデンアセトン） (クロロホルム）ジパラジウム１９ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で３時間攪拌した。不溶物を濾別した後、減圧下、溶媒を留去させ、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１０６ｍｇを黄色油状物として得た。

工程２ （Ｓ）-１-｛２―[１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ] -６-（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン_４―イル｝ピロリジン-２―オン

脱気した１，４―ジオキサン３ｍＩに、 (Ｓ）_１―｛６―クロロ－２―[１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ] ピリミジン_４―イル｝ピロリジン－２―オン１０４ｍｇ、２_アミノビラジン３３ｍｇ、４，５―ビス (ジフエニルホスフイノ)_９，９'―ジメチルキサンテン１８ｍｇ、リン酸三カリウム１３２ｍｇ及び トリス (ジベンジリデンアセトン） (クロロホルム）ジパラジウム１７ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で１１時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物７４ｍｇを淡褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３９４（M+Ｈ）+

比旋光度 [a] $_D^{20}$ = - 19.60° (c = 0.5, メタノール)

実施例17 (S)-4-{2-「1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ,-6-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリミジン-4-イル}-ピペラジン-2,6-ジオン

工程1 (S)-4-{6-クロロ-2-[1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ] ピリミジン-4-イル} ピペラジン-2,6-ジオン

(S)-4,6-ジクロロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)エチル] ピリミジン-2-アミン182mg (参考例1) 及びピペラジン-2,6-ジオン80mgをテトラヒドロフラン2ml及びN,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを122μl加え、80℃で32時間撹拌した。室温まで放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、標記化合物136mgを白色粉末として得た。

工程2 (S)-4-{2-[1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリミジン-4-イル} ピペラジン-2,6-ジオン

脱気した1,4-ジオキサン2.5mlに、 (S)-4-{6-クロロ-2-[1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ] ピリミジン-4-イル} ピペラジン-2,6-ジオン119mg、2-アミノピラジン34mg、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19mg、リン酸三カリウム139mg及び トリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム)ジパラジウム17mgを順次添加し、アルゴン雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物26mgを淡黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 423 (M+H)+

実施例18 (S)-1-{2-[1-(4-フルオロフェニル)エチルア

ミノ，－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４―イル｝テトラヒドロピリミジン－２＿（１Ｈ）＿―オン

実施例１６と同様の方法により、２＿ピロリドンの代わりに、テトラヒドロ＿２＿ピリミジノンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０９（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１９　（Ｓ）－Ｎ２－「１－（４＿フルオロフェニル）エチル］－Ｎ４－（ピラジン＿２＿イル）＿６＿（ピロリジン＿１＿イル）ピリミジン＿２，４―ジアミン

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、ピロリジンを用い、標記化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８０（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２０　（Ｓ）－Ｎ２－「１＿（４＿フルオロフェニル）エチル］－６－モルホリノ－Ｎ４―（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、モルホリンを用い、標記化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９６（Ｍ＋Ｈ）＋

比旋光度［ａ］$_D^{20}$＝＿２５．１９°（ｃ＝０．５，メタノール）

[0091] 実施例２１　（Ｓ）＿１＿｛２＿「１＿（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４―イル｝イミダゾリジン―２―オン＿塩酸塩

脱気した１，４―ジオキサン５ｍｌに、（Ｓ）－６―クロロ－Ｎ２－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ４＿（ピラジン＿２＿イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（実施例９）１５０ｍｇ、２－イミダゾリジノン２２４ｍｇ、４，５＿ビス（ジフエニルホスフイノ）＿９，９'―ジメチルキサンテン２６ｍｇ、リン酸三カリウム１８５ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム２３ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で２時間攪拌した。、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、(S)-1-{2-[1—(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]_6_(ピラジン—2—イルアミノ)ピリミジン_4—イル}イミダゾリジン—2—オン80mgを白色粉末として得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物56mgを淡黄色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 395(M+H)+

元素分析値 ($C_{19}H_{19}FN_8O \cdot HCl + 0.5H_2O + 0.1C_2H_5OH$として)

計算値(%) C:51.88 H:4.90 N:25.21

実測値(%) C:51.71 H:4.77 N:24.87

実施例22 (S)-N^2-「1_(4—フルオロフェニル)エチル」-6-(オキサゾール—5_イル)_N^4_(ピラジン_2_イル)ピリミジン_2-4—ジアミン塩酸塩

工程1 (S)—N^2—[1—(4—フルオロフェニル)エチル]_N^4—(ピラジン_2_イル)_6_[2-(トリイソプロピルシリル)オキサゾール_5_イル]ピリミジン_2,4—ジアミン

脱気したN,N—ジメチルホルムアミド5mlに、(S)—6—クロロ—N^2-[1-(4—フルオロフェニル)エチル]_N^4_(ピラジン—2—イル)ピリミジン—2,4—ジアミン150mg(実施例9)、5-(トリブチルスタニル)_2_(トリイソプロピルシリル)オキサゾール246mg(WO2007/117096に準じて合成)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム25mgを順次添加し、アルゴン雰囲気下、100℃で2.5時間攪拌した。5_(トリブチルスタニル)_2_(トリイソプロピルシリル)オキサゾール246mgを追加して、さらに4時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(S)-N2-[1-(4—フルオロフェニル)エチル]_N^4_(ピラジン_2_イル)_6

- [2- (トリイソプロピルシリル)オキサゾール_5_イル] ピリミジン-2,4—ジアミン153mgを淡橙色油状物として得た。

工程2 (S)-N2-[1—(4—フルオロフェニル)エチル]—6—(オキサゾール_5_イル)_N4_(ピラジン_2_イル)ピリミジン_2,4—ジアミン塩酸塩

(S)-N2-[1-(4—フルオロフェニル)エチル]_N4_(ピラジン_2_イル)_6_[2-(トリイソプロピルシリル)オキサゾール—5—イル] ピリミジン—2,4—ジアミン122mgをテトラヒドロフラン1.2mlに溶解させ、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド.テトラヒドロフラン溶液0.5mlを加えた。室温で20分撹拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈した。水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(S)-N2-[1—(4—フルオロフェニル)エチル]_6_(オキサゾール—5_イル)_N4_(ピラジン_2_イル)ピリミジン_2,4—ジアミン60mgを白色粉末として得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物45mgを淡橙色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 378(M+H)+

元素分析値 ($C_{19}H_{16}FN_7O$・HClとして)

計算値(%) C:55.14 H:4.14 N:23.69

実測値(%) C:54.94 H:3.92 N:23.81

実施例23 (S)-N2-「1_(4—フルオロフェニル)エチル1-6-(6—メトキシピリジン_3_イル)_N4_(ピラジン_2_イル)ピリミジン—2,4—ジアミン塩酸塩

実施例10と同様の方法により、4_(メチルスルホニル)フェニルボロン酸の代わりに、2—メトキシー5_ピリジンボロン酸を用いて、(S)_N2-[1_(4—フルオロフェニル)エチル]_6_(6—メトキシピリジンー3—イル)—N4—(ピラジンー2—イル)ピリミジンー2,4—ジアミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得

た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z ４１８（M+ H）+

元素分析値 ($C_{22}H_{20}FN_7O \cdot HCl$として）

計算値（%） Ｃ：５８．２１ Ｈ：４．６６ Ｎ：２１．６０

実測値（%） Ｃ：５７．８０ Ｈ：４．４８ Ｎ：２１．５４

比旋光度［α］$_D^{20}$＝－２４．８０°（ｃ＝０．５，メタノール）

実施例２４ （Ｓ）－Ｎ^2－「１－（４－フルオロフェニル）エチル］－Ｎ^4－（ピラジン－２－イル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン塩酸塩

実施例１０と同様の方法により、４－（メチルスルホニル）フェニルボロン酸の代わりに、１Ｈ－ピラゾール－３－ボロン酸を用いて、（Ｓ）－Ｎ^2－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－Ｎ^4－（ピラジン－２－イル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z ３７７（M+ H）+

元素分析値 ($C_{19}H_{17}FN_8 \cdot HCl + 0.8H_2O$として）

計算値（%） Ｃ：５３．４１ Ｈ：４．６２ Ｎ：２６．２３

実測値（%） Ｃ：５３．２１ Ｈ：４．３１ Ｎ：２６．２５

比旋光度［a］$_D^{20}$＝－８６．４０°（ｃ＝０．５，メタノール）

実施例２５ （Ｓ）－４－｛２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝－ピリジン－２－オール

工程１（Ｓ）－Ｎ^2－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－６－（２－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ^4－（ピラジン－２－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン

実施例１０と同様の方法により、４－（メチルスルホニル）フェニルボロン酸の代わりに、２－フルオロピリジン－４－ボロン酸を用いて、標記化合物を得た。

工程２（Ｓ）－４－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピリジン－２―オール

（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿６＿（２―フルオロピリジン－４―イル）－Ｎ$_{4}$―（ピラジン―２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン８０ｍｇに１，２―ジメトキシエタン１ｍｌ及び１０％塩酸水溶液１ｍｌを加え、８５℃で２時間撹拌した。１０％塩酸水溶液を０．５ｍｌ追加して、さらに２時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。分液した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、濾過後、減圧乾燥し、標記化合物５４ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ　４０４（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２６　（Ｓ）＿５＿｛２＿「１＿（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４―イル｝＿ピリジン―２―オール

実施例７と同様の方法により、（Ｓ）＿Ｎ２'＿［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿６―メトキシ－Ｎ^{6}'―（ピラジン＿２＿イル）＿３，４'―ビピリジン－２'，６'―ジアミンの代わりに、（Ｓ）－Ｎ^{2}―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］＿６＿（６―メトキシピリジン＿３＿イル）－Ｎ^{4}－（ピラジン＿２＿イル）ピリミジン＿２，４―ジアミン（実施例２３）を用い、標記化合物を淡褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ　４０４（Ｍ＋Ｈ）＋

比旋光度［ａ］$_{D^{20}}$＝＿３９．６０°（ｃ＝０．５，メタノール）

実施例２７　Ｎ＿（（Ｒ）＿１＿｛２＿「（Ｓ）＿１＿（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４―イル｝ピロリジン＿３＿イル）アセトアミド＿塩酸塩

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、（Ｒ）－Ｎ－（ピロリジン＿３＿イル）アセトアミドを用い、Ｎ＿（（Ｒ）＿１＿

{2- [(S)-1-(4_フルオロフェニル)エチルアミノ]_6_(ピラジン-2-イルアミノ)ピリミジン-4-イル}ピロリジン-3-イル)アセトアミドを製造した。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 437(M+H)+

元素分析値 ($C_{22}H_{25}FN_8O \cdot HCl$として)

計算値(%) C:55.87 H:5.54 N:23.69

実測値(%) C:55.49 H:5.21 N:23.59

比旋光度 $[a]_D^{20}$ = 113.59° (c=0.5, メタノール)

実施例28 (S)-N2-「1_(4-フルオロフェニル)エチル1-N6-(ピラジン_2_イル)_4_(1H-ピラゾール-4_イル)ピリジン-2,6-ジアミン

工程1 2,6-ジクロロ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン

脱気した1,4_ジオキサン3mlと水1mlの混合溶液に、2,6-ジクロロ-4-ヨードピリジン188mg、4-(4,4,5,5-テトラメチル_1,3,2_ジオキサボラン-2_イル)_1H-ピラゾール-1_カルバミン酸t-ブチル201mg、炭酸カリウム284mg及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドージクロロメタン錯体56mgを順次添加し、アルゴン雰囲気下、90℃で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物90mg得た。

工程2 2,6-ジクロロ-4-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール_4_イル)ピリジン

アルゴン雰囲気下、2,6-ジクロロ-4_(1H_ピラゾール_4-イル)ピリジン90mgをテトラヒドロフラン2mlに溶解させ、0℃にて60%水素化ナトリウム20mgを加え、0℃にて15分撹拌した。続いて、

（２＿クロロメトキシ）エチルトリメチルシラン８２μ，Ｉ加え、室温まで昇温して２時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出操作を行い、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１０６ｍｇ得た。

工程３　（Ｓ）―６―クロロ－Ｎ―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］－４－（１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４＿ィル）ピリジン＿２―アミン

脱気したトルエン３ｍＩに、工程２で得られた２，６―ジクロロ―４＿（１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ―ピラゾール―４―ィル）ピリジン１００ｍｇ、（Ｓ）－（－）―１―（４―フルオロフェニル）エチルアミン４４ｍｇ、２－（ジ－ｔ―ブチルホスフィノ）ビフェニル１７ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド７０ｍｇ及び酢酸パラジウム６ｍ９を順次添加し、アルゴン雰囲気下、８５℃で１．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物７０ｍｇを無色油状物として得た。

工程４　（Ｓ）―Ｎ^{2}―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^{6}―（ピラジン＿２＿ィル）＿４＿（１＿｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝＿１Ｈ―ピラゾール－４＿ィル）ピリジン＿２，６―ジアミン

脱気したトルエン２ｍＩに、工程３で得られた（Ｓ）＿６＿クロロ－Ｎ―［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１$_{1-1}$＿ピラゾール＿４＿ィル）ピリジン―２―アミン６８ｍｇ、２＿アミノピラジン１７ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフェニル１５ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド２１ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム８ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で１時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

製し、標記化合物７０ｍｇを無色油状物として得た。

工程５　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１―（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ６―（ピラジン－２―イル）－４―（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２，６―ジアミン

工程４で得られた（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ６―（ピラジン―２―イル）－４―（１―｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２，６―ジアミン５３ｍｇにトリフルオロ酢酸１ｍｌと水０．１ｍｌの混合溶液を加え、室温で３時間撹拌した。減圧下、溶媒を留去した後、水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。酢酸エチルで抽出操作を行い、有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去させ、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１５ｍｇを淡黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７６（Ｍ＋Ｈ）＋

比旋光度［ａ］$_{D}^{20}$＝－１０３．５９°（ｃ＝０．５，メタノール）

実施例２９　（Ｓ）－Ｎ―「１－（４－フルオロフエニル）エチル」－Ｎ^{6}－（ピラジン－２－イル）－４－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２，６―ジアミン

工程１　２，６―ジクロロ－Ｎ―メトキシ－Ｎ―メチルイソニコチンアミド

２，６－ジクロロイソニコチン酸５８６ｍｇをＮ，Ｎ―ジメチルホルムアミド１０ｍｌに溶解させ、１―エチル―３―（３―ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩６９０ｍｇ、１―ヒドロキシベンゾトリアゾール４９０ｍｇ、Ｎ，Ｏ―ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩４４０ｍｇ及びトリエチルアミン１．６７ｍｌ加え、室温にて１７時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物５００ｍｇ得た

。

工程２　１―（２，６―ジクロロピリジン－４―イル）エタノン

２，６―ジクロロ－Ｎ―メトキシ－Ｎ－メチルイソニコチンアミド４９０ｍｇをテトラヒドロフランに溶解させ、０℃にて３Ｍ臭化メチルマグネシウム．テトラヒドロフラン溶液２．１ｍｌを滴下し、０℃にて１時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、標記化合物３２５ｍｇ得た。

工程３　２，６―ジクロロ－４―（１Ｈ－ピラゾール－３―イル）ピリジン

１―（２，６―ジクロロピリジン－４―イル）エタノン３２５ｍｇにＮ，Ｎ―ジメチルホルムアミドジエチルアセタール５ｍｌを加え、３０分加熱還流した。減圧下、Ｎ，Ｎ―ジメチルホルムアミドジエチルアセタールを留去し、得られた残渣にエタノール５ｍｌ、ヒドラジン１水和物９１μｌ加え、１時間加熱還流した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物３２０ｍｇ得た。

工程４　２，６―ジクロロ－４―（１―｛［２―（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン

アルゴン雰囲気下、２，６―ジクロロ－４－（１Ｈ－ピラゾール－３―イル）ピリジン２５０ｍｇをテトラヒドロフラン６ｍｌに溶解させ、０℃にて６０％水素化ナトリウム５６ｍｇを少しずつ加え、０℃にて３０分撹拌した。続いて、(2―クロロメトキシ）エチルトリメチルシラン０．２５ｍｌ加え、室温まで昇温して２時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出操作を行い、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、標記化合物４４０ｍｇ得た。

工程５　（Ｓ）―６―クロロ－Ｎ―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］－６－（１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２―アミン

脱気したトルエン3ｍｌに、工程４で得られた２，６―ジクロロ―４＿（１-｛[２-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル}-１Ｈ―ピラゾール―３―イル）ピリジン１００ｍｇ、（Ｓ）-（-）―１―（４―フルオロフェニル）エチルアミン４５ｍｇ、２-（ジ－ｔ―ブチルホスフィノ）ビフェニル１７ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド７０ｍｇ及び酢酸パラジウム７ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、８５℃で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１３０ｍｇを褐色油状物として得た。

工程６　（Ｓ）―Ｎ^{2}―[１―（４―フルオロフェニル）エチル]＿Ｎ^{6}―（ピラジン＿２＿イル）＿４＿（１＿{[２-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル}＿１Ｈ―ピラゾール－３＿イル）ピリジン＿２，６―ジアミン

脱気したトルエン3ｍｌに、工程５で得られた（S）＿６＿クロロ－Ｎ―[１-（４―フルオロフェニル）エチル]＿６＿（１-｛[２-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル}-１Ｈ―ピラゾール―３＿イル）ピリジン―２―アミン１３０ｍｇ、２＿アミノピラジン３５ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフェニル３０ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド４２ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム１８ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で１時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物９５ｍｇを褐色油状物として得た。

工程７　（Ｓ）-Ｎ^{2}-[１―（４―フルオロフェニル）エチル]―Ｎ６―（ピラジン－２―イル）－４―（１Ｈ―ピラゾール－３―イル）ピリジン－２，６―ジアミン

工程６で得られた（S）-Ｎ^{2}-[１-（４―フルオロフェニル）エチル]―Ｎ６―（ピラジン―２―イル）－４―（１―{[２-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル}＿１Ｈ―ピラゾール－３＿イル）ピリジン＿２，６―ジアミン９５ｍｇにトリフルオロ酢酸３ｍｌと水０．３ｍｌの混合溶液を加え

、６０℃にて１時間撹拌した。減圧下、溶媒を留去した後、水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。酢酸エチルで抽出操作を行い、有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去させ、標記化合物２０ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ３７６（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例３０ (Ｓ)－Ｎ２－「１－（４－フルオロフェニル）エチル]－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ６－（ピラジン－２－イル）ピリジン－２，６－ジアミン マレイン酸塩

脱気したトルエン１３ｍＩに、実施例４、工程１，２と同様にして合成した (Ｓ)－６－クロロ－Ｎ－[１－（４－フルオロフェニル）エチル]－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン１．３４ｇ、２－アミノピラジン４２３ｍｇ、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'－トリイソプロピルビフェニル１５４ｍｇ、ナトリウムｔ－ブトキシド５４４ｍｇ及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム７４ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトダラフィーで精製し、 (Ｓ)－Ｎ２－[１－（４－フルオロフェニル）エチル]－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ６－（ピラジン－２－イル）ピリジン－２，６－ジアミン１．２６ｇを淡黄色粉末として得た。続いて、得られた (Ｓ)－Ｎ２－[１－（４－フルオロフェニル）エチル]－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ６－（ピラジン－２－イル）ピリジン－２，６－ジアミン１．０ｇをメタノール１ｍＩに溶解させ、マレイン酸３００ｍｇを加えた。酢酸エチル６ｍＩを加え、室温で２時間撹拌した。析出した固体をろ過し、標記化合物１．１ｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ３９０（Ｍ＋Ｈ）＋

元素分析値 ($C_{25}H_{24}FN_7O_4$として)

計算値 (%) C : 59.40 H : 4.79 N :19.40

実測値 (%) C : 59.19 H : 4.58 N :19.36

比旋光度 [a] $_D^{20}$ = 68.40° (c = 0.5, メタノール)

[0092] 実施例31 (S)-N2-「1-(4—フルオロフェニル)エチル]-6-モルホリノ—N4—(ピラジン—2—イル)ピリミジン—2,4—ジアミンマレイン酸塩

実施例20の方法により合成した (S)-N2-[1-(4—フルオロフェニル)エチル]-6-モルホリノ—N4—(ピラジン-2-イル)ピリミジン-2,4—ジアミンを、実施例30と同様の方法により、マレイン酸塩とした。

MS (ESI) m/z 396 (M+H)+

元素分析値 ($C_{24}H_{26}FN_7O_5$として)

計算値 (%) C :56.35 H :5.12 N :19.17

実測値 (%) C :56.42 H :5.07 N :19.41

比旋光度 [α]$_D^{20}$ = 81.20° (c = 0.5, メタノール)

実施例32 (S)—Nえ—「1-(4—フルオロフェニル)エチル]-N4-(ピラジン-2-イル)-6-(ピリジン—3-イル)ピリミジン—2,4—ジアミン1/2マレイン酸塩

実施例13の方法により合成した (S)-N2-[1-(4—フルオロフェニル)エチル]-N4-(ピラジン-2-イル)-6-(ピリジン-3—イル)ピリミジン-2,4—ジアミンを、実施例30と同様の方法により、マレイン酸塩とした。

MS (ESI) m/z 388 (M+H)+

元素分析値 ($C_{23}H_{20}FN_7O_2$として)

計算値 (%) C :62.02 H :4.53 N :22.01

実測値 (%) C :61.79 H :4.50 N :22.14

比旋光度 [α]$_D^{20}$ = -42.00° (c = 0.5, メタノール)

実施例33 N-{(S)-1-「2-{「(S)-1-(4-フルオロフ

エニル）エチル'l_アミノ}－6－（ピラジン_2_ィルァミノ）ピリミジン_4—ィル'l_ピロリジン—3—ィル}_アセトアミド_マレイン酸塩

実施例2の方法により合成したN_｛（S）－1－[2－｛[（S）－1－（4—フルオロフェニル）エチル]アミノ}－6－（ピラジン－2—ィルァミノ）ピリミジン－4_ィル]ピロリジン－3—ィル}アセトアミドを、実施例30と同様の方法により、マレイン酸塩とした。

MS（ESI）m/z 437（M+H）+

元素分析値 ($C_{26}H_{29}FN_8O_5$として）

計算値（%） C：56.52 H：5.29 N：20.28

実測値（%） C：56.49 H：5.24 N：20.45

比旋光度 [a]$_D^{20}$=26.39°（c=0.5，メタノール）

実施例34 （S）－N^2－「1_（4—フルオロフェニル）エチル'l_N^4－（ピラジン_2_ィル）_6_（1H—ピラゾール－4_ィル）ピリミジン－2，4—ジアミン_マレイン酸塩

実施例11の方法により合成した（S）－N2－[1－（4—フルオロフェニル）エチル]_N^4_（ピラジン_2_ィル）_6_（1H—ピラゾール—4_ィル）ピリミジン_2，4—ジアミンを、実施例30と同様の方法により、マレイン酸塩とした。

MS（ESI）m/z 377（M+H）+

元素分析値 ($C_{23}H_{21}FN_8O_4$+0.2H_2Oとして）

計算値（%） C：55.69 H：4.35 N：22.59

実測値（%） C：55.32 H：4.33 N：22.61

比旋光度 [α]。^{20}=_51.60°（c=0.5，メタノール）

実施例35 （S）－N^2－「1_（4—フルオロフェニル）エチル'l－6－_「3_（メチルスルホニル）フエニル'l－N^4－（ピラジン_2_ィル）ピリミジン—2，4—ジアミン_塩酸塩

実施例10と同様の方法により、4_（メチルスルホニル）フエニルボロン酸の代わりに、 3_（メチルスルホニル）フエニルボロン酸を用いて、

（S）－N^2－［1－（4＿フルオロフェニル）エチル］＿6＿［3－（メチルスルホニル）フエニル］＿N^4＿（ピラジン＿2＿イル）ピリミジン＿2，4—ジアミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４６５（M＋Ｈ）＋

元素分析値　($C_{23}H_{21}FN_6O_2S$ 'ＨＣＩ＋０．５H_2Oとして）

計算値（%）　Ｃ：５４．１７　Ｈ：４．５５　Ｎ：１６．４８

実測値（%）　Ｃ：５４．０４　Ｈ：４．３５　Ｎ：１６．１０

比旋光度［a］$_D^{20}$＝－１２．４０°（ｃ＝０．５，メタノール）

実施例３６　（S）－N^2－「1＿（4—フルオロフェニル）エチル'1－4－「4＿（メチルスルホニル）フエニル'1－N^6－（ピラジン＿２＿ィル）ピリジン—2．6＿ジアミン塩酸塩

実施例４と同様の方法により、１＿メチル＿４＿（４，４，５，５—テトラメチル＿１，３，２＿ジオキサボロラン＿２＿ィル）＿１Ｈ—ピラゾールの代わりに、４＿（メチルスルホニル）フエニルボロン酸を用い、（S）＿N^2－［1－（4—フルオロフェニル）エチル］＿４＿［4－（メチルスルホニル）フエニル］＿N^6＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリジン＿２，６—ジアミンを製造した。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４６４（M＋Ｈ）＋

元素分析値　($C_{24}H_{22}FN_5O_2S$・ＨＣＩ＋０．２H_2Oとして）

計算値（%）　Ｃ：５７．２４　Ｈ：４．６８　Ｎ：１３．９１

実測値（%）　Ｃ：５６．９７　Ｈ：４．３５　Ｎ：１３．７１

比旋光度［a］$_D^{20}$＝７４．００°（ｃ＝０．５，メタノール）

実施例３７　（S）－N^2－「1＿（4—フルオロフェニル）エチル'1－4－（1—イソプロピル－１Ｈ—ピラゾール－4＿ィル）－N^6—（ピラジン－２－ィル）ピリジン－２レ６—ジアミン塩酸揮

工程１　４＿ヨード—１—イソプロピル—１Ｈ—ピラゾール

アルゴン雰囲気下、６０％水素化ナトリウム９６ｍｇをＮ，Ｎ―ジメチルホルムアミド6ｍｌに懸濁させ、０℃にて４―ヨード―１Ｈ_ピラゾール３８８ｍｇを加え、０℃にて３０分撹拌した。続いて、２―プロモプロパン０．２１ｍｌ加え、１００℃にて２時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出操作を行い、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物３２８ｍｇ得た。

工程２　２，６―ジクロロ―４―（１_イソプロピル－１Ｈ_ピラゾール－４_ィル）ピリジン

脱気した１，４_ジオキサン６ｍｌと水２ｍｌの混合溶液に、２，６―ジクロロ－４_（４，４，５，５，―テトラメチル_１，３，２_ジオキサボラン－２―ィル）ピリジン（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２００３，１２５，７７９２_７７９３に記載の方法に準じて合成）２５１ｍｇ、４-ヨード―１―イソプロピル―１Ｈ_ピラゾール３２５ｍｇ、炭酸カリウム３８１ｍ$_9$及び１，１’―ビス（ジフエニルホスフイノ）フエロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドージクロロメタン錯体２２ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、９０℃で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１４５ｍｇを得た。

工程３　（Ｓ）―６―クロロ－Ｎ―［１―（４―フルオロフエニル）エチル］-４-（１_イソプロピル_１Ｈ_ピラゾール－４_ィル）ピリジン_２―アミン

脱気したトルエン６ｍｌに、工程２で得られた２，６―ジクロロ―４_（１―イソプロピル_１Ｈ_ビラゾール－４_ィル）ピリジン１４５ｍｇ、（Ｓ）-（-）-１-（４―フルオロフエニル）エチルアミン８７ｍｇ、２-（ジ－ｔ―ブチルホスフイノ）ビフエニル３４ｍｇ、ナトリウムｔ_ブトキシド１０９ｍｇ及び酢酸パラジウム１３ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気

下、８５℃で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物５９ｍｇを淡黄色粉末として得た。

工程４　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（１―イソプロピル－１Ｈ―ピラゾール－４―イル）－$_{Ｎ６}$―（ピラジン―２―イル）ピリジン＿２，６―ジアミン塩酸塩

脱気したトルエン５ｍｌに、（Ｓ）―６―クロロ－Ｎ―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（１＿イソプロピル―１Ｈ＿ピラゾール＿４―イル）ピリジン＿２―アミン５９ｍｇ、２＿アミノビラジン１９ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフェニル１６ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド２２ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム９ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、８５℃で１．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿（１－イソプロピル＿１Ｈ＿ピラゾール－４＿イル）＿Ｎ^{6}＿（ピラジン－２―イル）ピリジン＿２，６―ジアミン４０ｍｇを淡黄色粉末として得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物３０ｍｇを褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１８（Ｍ＋Ｈ）＋

比旋光度［ａ］$_{Ｄ}^{20}$＝７６．４０°（ｃ＝０．５，メタノール）

実施例３８　Ｎ＿｛（Ｓ）＿１＿「２＿｛「（Ｓ）＿１＿（４＿フルオロフェニル）エチル，アミノ｝－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリジン－４―イル］＿ピロリジン―３―イル｝＿アセトアミド＿塩酸塩

脱気したトルエン６ｍｌに、（Ｓ）―４―クロロ－$_{Ｎ２}$―［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^{6}＿（ピラジン＿２＿イル）ピリジン＿２，６－ジアミン（参考例２）１００ｍｇ、（Ｓ）－Ｎ－（ピロリジン＿３＿イル）

アセトアミド112mg、2—ジシクロヘキシルホスフィノ_2',4',6'—トリイソプロピルビフェニル69mg、ナトリウムt—ブトキシド92mg及びトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム30mgを順次添加し、アルゴン雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N_{(S)_1_[2_{[(S)_1-(4—フルオロフェニル)エチル]アミノ}-6-(ピラジン—2—イルアミノ)ピリジン—4_イル]ピロリジン—3—イル}アセトアミド115mgを淡褐色粉末として得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物67mgを褐色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 436(M+H)+

比旋光度[a]$_D^{20}$=63.20°(c=0.5,メタノール)

実施例39 (S)-N-「1_(4_フルオロフェニル)エチル」-4-モルホリノ_N-(ピラジン_2_イル)ピリジン—2,6—ジアミン

実施例38と同様の方法により、(S)-N-(ピロリジン_3_イル)アセトアミドの代わりに、モルホリンを用いて、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 395(M+H)+

比旋光度[a]$_D^{20}$=_38.80°(c=0.5,メタノール)

実施例40 (S)-N-「1_(4—フルオロフェニル)エチル」-N-(ピラジン_2_イル)_4—チオモルホリノピリジン_2,6—ジアミン

実施例38と同様の方法により、(S)-N-(ピロリジン_3_イル)アセトアミドの代わりに、チオモルホリンを用いて、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 411(M+H)+

[0093] 実施例41 (S)-3-{2-「1_(4_フルオロフェニル」エチルア

ミノ，- 6 - （ピラジン_ 2 _ ィルァミノ）_ピリジン_ 4 —ィル}_プロパン - 1—オール _塩酸塩

実施例１２と同様の方法により、エチレングリコールの代わりに、１，３—プロパンジオールを用いて、標記化合物を黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z ３８４（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例４２ （Ｓ）_ Ｎ _（１_ {２_ 「1 _（４_ フルオロフェニル）エチルァミノ1 - 6 - （ピラジン_ 2 _ ィルァミノ）_ピリミ ジン_ ４—ィル}_ァゼチジン—３_ ィル）

ァセトアミド

ァゼチジン_ ３—ィルカルバミン酸ｔ—ブチル１００ｍｇを塩化メチレン５ｍＩに溶解させ、Ｎ，Ｎ—ジイソプロピルエチルァミン２２５ｍｇを加えた。氷冷下、塩化ァセチル６８ｍｇを加え、室温で2 日撹拌した。酢酸エチルで希釈した後、５％クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシゥムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、褐色油状物１４６ｍｇを得た。これを塩化メチレン2．５ｍＩに溶解させ、トリフルオロ酢酸１ｍＩを加え、室温で終夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去後、Ｎ—（ァゼチジン_ ３_ ィル）ァセトアミドトリフルオロ酢酸塩６６ｍｇを得た。続いて、脱気した１，４_ ジオキサン3ｍＩに、得られたＮ—（ァゼチジン—３_ ィル）ァセトアミドトリフルオロ酢酸塩３３ｍｇ、トリエチルァミン１４８ｍｇ、（Ｓ）_ ６_ クロロ—N^2_ [1 - （４—フルオロフェニル）エチル] _ N^4_ （ピラジン_ ２_ ィル）ピリミジン_ ２，４—ジァミン１００ｍｇ、２—ジシクロヘキシルホスフィノー2' ，4' ，6' —トリイソプロピルビフエニル２８ｍｇ、ナトリウムｔ—ブトキシド５６ｍｇ及びトリス (ジベンジリデンアセトン）(クロロホルム）ジパラジウム３０ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、９０℃で2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１７ｍｇを山吹色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４２３（M+Ｈ）+

実施例４３　(Ｓ)-６-(アゼチジン―１_イル)_Nえ_「１_(４―フルオロフエニル)エチル'l_N4-(ピラジン_２_イル)ピリミジン－２,_４―ジアミン

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、アゼチジン塩酸塩を用い、標記化合物を白色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　３６６（M+Ｈ）+

実施例４４　(Ｓ)-６-(３_フルオロアゼチジン―１_イル)―Nえ_「１-(４―フルオロフェニル)エチル'l_N4_(ピラジン_２_イル)ピリミジン－２,_４―ジアミン

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、３―フルオロアゼチジン塩酸塩を用い、標記化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　３８４（M+Ｈ）+

比旋光度［a］$_D^{20}$＝８４．００°（ｃ＝０．５，メタノール）

実施例４５　(Ｓ)_１_{２_「１_(４_フルオロフエニル)エチルアミノ'l-６-(ピラジン_２_イルアミノ)ピリミジン_４―イル}_アゼチジン_２―オン

脱気した１，４―ジオキサン３ｍｌに、(Ｓ)―６―クロロ－N^2―[１―(４―フルオロフエニル)エチル]_N4_(ピラジン_２_イル)ピリミジン－２，４―ジアミン１００ｍｇ（実施例９）、２―アゼチジノン４１ｍｇ、４，５_ビス(ジフエニルホスフイノ)_９，９'―ジメチルキサンテン３４ｍｇ、リン酸三カリウム１２３ｍｇ及びトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム３０ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、９０℃で５時間攪拌した。不溶物を濾別した後、減圧下、溶媒を留去させ、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物５８ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　３８０（M+Ｈ）+

比旋光度 [a] $_D^{20}$ = - 62.40° (c = 0.5, メタノール)

実施例46 (S) - 4 - (1_エチル_1H_ピラゾール—4_イル) —Nえ—「1_(4—フルオロフェニル)エチル,_N6_(ピラジン—2_イル)ピリジン—2,6—ジアミン

実施例37と同様の方法により、2_プロモプロパンの代わりに、ヨードエタンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 404 (M+H)+

比旋光度 [a] $_D^{20}$ = _83.60° (c = 0.5, メタノール)

実施例47 (S) - N2- 「1_(4—フルオロフェニル)エチル'l - 4 - (1_メチル_1H_ピラゾール—5_イル)_N6_(ピラジン—2—イル)ピリジン—2,6—ジアミン

実施例4と同様の方法により、1_メチル_4_(4,4,5,5—テトラメチル_1,3,2_ジオキサボロラン_2_イル)_1H—ピラゾールの代わりに、1_メチル_5_(4,4,5,5—テトラメチル_1,3,2_ジオキサボロラン_2_イル)_1H—ピラゾールを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 390 (M+H)+

実施例48 (S) - 4 - (1- (シクロプロピルメチル)_1H—ピラゾール_4_イル)—Nえ—「1_(4—フルオロフェニル)エチル,- N6- (ピラジン_2_イル)ピリジン—2,6—ジアミン

実施例37と同様の方法により、2_プロモプロパンの代わりに、(プロモメチル)シクロプロパンを用い、標記化合物を黄土色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 430 (M+H)+

実施例49 (S) - N2- 「1_(4_フルオロフェニル)エチル'l - N4- (ピラジン_2_イル)_6_(チアゾール_5_イル)ピリミジン_2,4—ジアミン

工程1 (S) —4—クロロ—N— [1— (4—フルオロフェニル)エチル] - 6 - (チアゾール_5_イル)ピリミジン_2—アミン

脱気したＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドに、 (Ｓ) —4 ，6 —ジクロロ－Ｎ- [1- (4 —フルオロフェニル) エチル] ピリミジン_ 2 —アミン28 6ｍｇ (参考例 1)、5 _ (トリブチルスタニル) チアゾール411ｍｇ及びテトラキス (トリフエニルホスフィン) パラジウム115ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、100℃で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 (Ｓ) —4 —クロロ－Ｎ— [1— (4 —フルオロフェニル) エチル] _ 6 _ (チアゾール—5 _ィル) ピリミジン—2 —アミン175ｍｇを白色固体として得た。

工程2 (Ｓ) —N^2— [1— (4 —フルオロフェニル) エチル] – N^4— (ピラジン_ 2 _ィル) _ 6 _ (チアゾール_ 5 _ィル) ピリミジン_ 2 ，4 —ジァミン

(Ｓ) _ 4 _ クロロ－Ｎ— [1- (4 —フルオロフェニル) エチル] _ 6 - (チアゾール—5 —ィル) ピリミジン—2 _ァミン155ｍｇ、2 —アミノビラジン53ｍｇ、4 ，5 _ ビス (ジフエニルホスフイノ) _ 9 ，9' - ジメチルキサンテン72ｍｇ、リン酸三カリウム196ｍｇ及びトリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム) ジパラジウム81ｍｇに1 ，4 _ ジオキサン4ｍＩを加え、脱気、アルゴン置換して、100℃で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物105ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ (ＥＳＩ) m/ z 394 (M + H) +

実施例50 1 _ {2 _ 「(Ｓ) _ 1 _ (4 _ フルオロフェニル) エチルアミノ，- 6 - (ピラジン_ 2 _ィルアミノ) ピリミジン_ 4 —ィル} _ピロリジン_ 3 _オール _塩酸塩工程1 1— {6 – クロロ－2 — [(Ｓ) —1 — (4 —フルオロフェニル) エチルアミノ] ピリミジン_ 4 —ィル} ピロリジ

ン－３―オール

実施例１工程１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、ＤＬ＿３＿ピロリジノールを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

工程２　１―｛２―［（Ｓ）―１―（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４―イル｝ピロリジン＿３＿オール　塩酸塩

脱気した１，４＿ジオキサン３ｍｌに、１＿｛６＿クロロ＿２＿［（Ｓ）－１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］ピリミジン＿４―イル｝ピロリジン＿３＿オール１１９ｍｇ、２＿アミノピラジン４０ｍｇ、４，５－ビス（ジフエニルホスフイノ）＿９，９'―ジメチルキサンテン２０ｍｇ、リン酸三カリウム１５０ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジゥム１９ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で２．５時間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、１―｛２―［（Ｓ）―１―（４―フルオロフエニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピロリジン＿３＿オール４７ｍｇを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物３２ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９６（Ｍ＋Ｈ）＋

元素分析値　（$C_{20}H_{22}FN_7O \cdot HCl + 0.25H_2O$として）

計算値（％）　Ｃ：５５．０４　Ｈ：５．４３　Ｎ：２２．４７

実測値（％）　Ｃ：５５．０６　Ｈ：５．１２　Ｎ：２２．５０

[0094] 実施例５１　（Ｓ）－Ｎ２－「１－（４―フルオロフェニル）エチル'１－Ｎ４－（５―メチルチアゾール＿２＿イル）＿Ｎ６＿（ピラジン＿２＿イル）ピリミジン－２，４，６＿トリアミン

実施例１６と同様の方法により、２＿ピロリドンの代わりに、２―アミノ－５―メチルチアゾールを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２３（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例５２　（Ｓ）－Ｎ２－「１―（４―フルオロフェニル）エチル'１＿Ｎ６

- （ピラジン_２_ィル）－４，５'—ビピリミジン－２，６—ジァミン

工程１（Ｓ）—６—クロロ－Ｎ—［１—（４—フルオロフェニル）エチル］－４，５'—ビピリミジン－２—ァミン

脱気した１，４_ジオキサン３ｍｌと水１ｍｌに、(Ｓ)_４，６—ジクロロ－Ｎ—［１-（４—フルオロフェニル）エチル］ピリミジン－２_アミン（参考例１）２１０ｍｇ、ピリミジン—５_ボロン酸９１ｍｇ、炭酸カリウム３０４ｍｇ及び１，１'—ビス（ジフエニルホスフイノ）フエロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド－ジクロロメタン錯体６０ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、９０℃で６時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(Ｓ)_６_クロロ－Ｎ—［１-（４—フルオロフェニル）エチル］—４，５'—ビピリミジン－２_ァミン７３ｍｇを白色アモルファスとして得た。

工程２　（Ｓ）—Ｎ^{2}—［１—（４—フルオロフェニル）エチル］_Ｎ^{6}—（ピラジン_２_ィル）_４，５'—ビピリミジン－２，６—ジァミン

（Ｓ）_６_クロロ－Ｎ—［１-（４—フルオロフェニル）エチル］_４，５'—ビピリミジン－２—ァミン９０ｍｇ、２_アミノピラジン３１ｍｇ、４，５_ビス（ジフエニルホスフイノ）_９，９'—ジメチルキサンテン３１ｍｇ、リン酸三カリウム１１６ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンァセトン）（クロロホルム）ジパラジウム２８ｍｇに１，４_ジオキサン２ｍｌを加え、脱気、アルゴン置換して、１００℃で３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物３０ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ　３８９（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例５３　（Ｓ）－Ｎ^{2}-「１_（４_フルオロフェニル）エチル」－６－し2—メキシチアゾール—５—ィル）—Ｎ^{4}—しピラジン—２—ィル）ピリミ

ジン_２，_４―ジァミン

実施例４９と同様の方法により、５_（トリプチルスタニル）チアゾールの代わりに、２―メトキシ―５_（トリプチルスタニル）チアゾールを用い、標記化合物を淡橙色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ４２４（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例５４ (Ｓ)-Ｎ2-「1_(４_フルオロフェニル)エチル1-Ｎ4-(ピラジン_２_ィル)_６_(チアゾール_２_ィル)ピリミジン_２，_４―ジァミン

工程１ （（Ｓ）―４，６―ジクロロピリミジン－２―ィル）[１―（４―フルオロフェニル）エチル] カルバミン酸ｔ―ブチル

（Ｓ）_４，６―ジクロロ－Ｎ―[１-（４―フルオロフェニル）エチル] ピリミジン－２_ァミン３００ｍｇをテトラヒドロフラン７ｍＩに溶解し、ジ―ｔ―ブチルジカルボナート０．７０ｍＩ及び４―ジメチルァミノピリジン５８ｍｇ加え、室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物２８５ｍｇを無色油状物として得た。

工程２ （Ｓ）―４―クロロ_６―（チアゾール―２―ィル）ピリミジン―２―ィル [１―（４―フルオロフェニル）エチル] カルバミン酸ｔ―ブチル

脱気したトルエン５ｍＩに、（(Ｓ)_４，６―ジクロロピリミジン－２―ィル）[１―（４―フルオロフェニル）エチル] カルバミン酸ｔ―ブチル２７０ｍｇ、２-（トリプチルスタニル）チアゾール３１４ｍｇ及びテトラキス（トリフエニルホスフィン）パラジウム８１ｍｇを順次添加し、ァルゴン雰囲気下、１００℃で３時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１５０ｍｇを淡黄色油状物として得た。

工程３ （Ｓ）_Ｎ2―[１―（４―フルオロフェニル）エチル] _Ｎ4―（ピラジン_２_ィル）_６_（チアゾール_２_ィル）ピリミジン_２，４-

ジァミン

脱気した１，４＿ジオキサン4ｍｌに、 (S)＿４＿クロロ－６＿ (チアゾール＿２＿ィル）ピリミジン＿２―ィル [１＿ (４―フルオロフェニル）エチル] カルバミン酸ｔ―ブチル１３０ｍｇ、２―ァミノピラジン３４ｍｇ、４，５＿ビス (ジフエニルホスフイノ）＿９，９' ―ジメチルキサンテン３５ｍｇ、リン酸三カリウム１２７ｍｇ及び トリス (ジベンジリデンァセトン） (クロロホルム）ジパラジウム３１ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状物９０ｍｇを得た。これに、トリフルオロ酢酸２ｍｌを加え、室温で2時間撹拌した。減圧下、トリフルオロ酢酸を留去後、水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリゥム水溶液でアルカリ性とした。酢酸エチルで抽出操作を行い、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物２５ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３９４ (M+H)+

実施例５５ (S)＿５＿{２＿「１＿(４＿フルオロフェニル）エチルァミノ1＿-６-(ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリミジン＿４―ィル}＿ピコリノニトリル

実施例５２と同様の方法により、ピリミジン―５＿ボロン酸の代わりに、２＿シァノピリジン＿５―ボロン酸ピナコールエステルを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４１３ (M+H)+

実施例５６ (S)＿１＿{２＿「１＿(４＿フルオロフェニル）エチルァミノ，-６-(ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリミジン＿４―ィル}＿ピペリジン―４＿カルボキサミド

塩酸塩

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―2―オンの代わりに、イソニコペタミドを用い、(S)-1-{2_[1_(4―フルオロフェニル)エチルアミノ]―6―(ピラジン－2―イルアミノ)ピリミジン－4―イル}ピペリジン_4_カルボキサミドを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 437(M+H)+

実施例57 (S)-5-{2-「1_(4_フルオロフェニル)エチルアミノ,-6-(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン_4―イル}_ピコリンアミド

(S)-5-{2-[1-(4―フルオロフェニル)エチルアミノ]_6-(ピラジン－2―イルアミノ)ピリミジン－4―イル}ピコリノニトリル38mgにt―ブタノールを加え、続いてアルミナ担持フッ化カリウム60mgを加え、90℃にて4時間撹拌した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物25mgをアモルファスとして得た。

MS(ESI)m/z 431(M+H)+

実施例58 4_{2_「(S)_1_(4_フルオロフェニル)エチルアミノ'1-6-(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン_4―イル}_ピペラジン―2_カルポキサミド

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―2―オンの代わりに、ピペラジン―2_カルボキサミドを用い、標記化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS(ESI)m/z 438(M+H)+

実施例59 6-(3―アミノピロリジン―1―イル)―Nえ―「(S)-1-(4―フルオロフェニル)エチル'1_N4-(ピラジン_2_イル)ピリミジン－2,4―ジアミン

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―2―オンの代わりに、3_(t―ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンを用い、1_{2_[(S)_

1- (4_フルオロフエニル)エチルアミノ]_6_(ピラジン-2-イルアミノ)ピリミジン_4-イル}ピロリジン-3-イルカルバミン酸t-ブチルを得た。これに、トリフルオロ酢酸2mlを加え、室温で1時間撹拌した。トリフルオロ酢酸を留去後、水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。酢酸エチルで抽出操作を行い、有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 395(M+H)+

実施例60 N_(1_{2_「(S)_1_(4_フルオロフエニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン_4-イル}_ピロリジン_3_イル)メタンスルホンアミド塩酸塩

6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N2-[(S)-1-(4-フルオロフエニル)エチル]_N4_(ピラジン_2_イル)ピリミジン_2,4-ジアミン11Omg(実施例59)をテトラヒドロフラン3mlに溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン91μl及びメタンスルホニルクロライド21μlを0℃にて加え、0℃で1時間撹拌した。水を加えた後、反応液を酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1-{2-[(S)-1-(4-フルオロフエニル)エチルアミノ]_6_(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン_4-イル}ピロリジン_3_イル)メタンスルホンアミド92mgを淡黄色アモルファスとして得た。常法に従い塩酸塩とし、標記化合物70mgを淡黄色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 473(M+H)+

元素分析値 ($C_{21}H_{25}FN_8O_2S \cdot HCl + 0.5H_2O + 0.2CH_3CO_2C_2H_5$として)

計算値(%) C:48.88 H:5.38 N:20.92

実測値(%) C:48.64 H:5.17 N:20.73

[0095] 実施例６１　(Ｓ)＿２＿(｛２＿「１＿(４＿フルオロフェニル)エチルアミノ]－６－(ピラジン＿２＿イルアミノ)ピリミジン＿４―イル｝(２―ヒドロキシエチル)アミノ)エタン＿１＿オール＿塩酸塩

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、ジエタノールアミンを用い、(S)－２－(｛２－[１－(４―フルオロフェニル)エチルアミノ]―６―(ピラジン－２―イルアミノ)ピリミジン－４―イル｝(２―ヒドロキシエチル)アミノ)エタン＿１＿オールを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ(ＥＳＩ)ｍ/ｚ　４１４　(Ｍ＋Ｈ)＋

元素分析値　($C_{20}H_{24}FN_7O_2$・ＨＣＩ＋H_2Oとして)

計算値(%)　Ｃ：５２．９７　Ｈ：５．６５　Ｎ：２１．６２

実測値(%)　Ｃ：５２．９１　Ｈ：５．４５　Ｎ：２１．３７

実施例６２　(Ｓ)＿N^4＿「２＿(ジメチルアミノ)エチル],－N^2－「１－(４―フルオロフェニル)エチル]－N^6－(ピラジン＿２＿イル)ピリミジン―２，４，６＿トリアミン＿二塩酸塩

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、Ｎ，Ｎ―ジメチルエチレンジアミンを用い、(S)－N^4－[２－(ジメチルアミノ)エチル]＿N^2＿[１－(４―フルオロフェニル)エチル]＿N^6＿(ピラジン－２＿イル)ピリミジン＿２，４，６＿トリアミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡褐色粉末として得た。

ＭＳ(ＥＳＩ)ｍ/ｚ　３９７　(Ｍ＋Ｈ)＋

元素分析値　($C_{20}H_{25}FN_8$・２ＨＣＩ＋１．５H_2Oとして)

計算値(%)　Ｃ：４８．３９　Ｈ：６．０９　Ｎ：２２．５７

実測値(%)　Ｃ：４８．３０　Ｈ：５．８１　Ｎ：２２．４５

実施例６３　１＿｛２＿「(S)＿１＿(４＿フルオロフェニル)エチルアミノ]－６－(ピラジン＿２＿イルアミノ)ピリミジン＿４―イル｝ピペリジン＿３＿カルボキサミド塩酸塩

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、ニペコ

タミドを用い、1_{2_[(S)_1_(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]—6—(ピラジン—2—イルアミノ)ピリミジン—4—イル}ピペリジン_3_カルボキサミドを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 437(M+H)+

実施例64 (S)-1-{2-「(S)-1-(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン_4—イル}ピロリジン_2_カルボキサミド_塩酸塩

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、L—プロリンアミドを用い、(S)-1-{2-[(S)-1-(4_フルオロフェニル)エチルアミノ]_6_(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン—4—イル}ピロリジン_2_カルボキサミドを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を黄色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 423(M+H)+

元素分析値 ($C_{21}H_{23}FN_8O \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$として)

計算値(%) C:51.90 H:5.60 N:23.06

実測値(%) C:51.89 H:5.26 N:22.97

実施例65 (S)—Nえ—_「1_(4—フルオロフェニル)エチル]-6-_「4_(メチルスルホニル)ピペラジン—1—イル]_N4_(ピラジン—2—イル)ピリミジン—2,4—ジアミン_塩酸塩

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、1—メタンスルホニルピペラジンを用い、(S)-N2-[1-(4—フルオロフェニル)エチル]_6_[4-(メチルスルホニル)ピペラジン_1_イル]—N4—(ピラジン—2—イル)ピリミジン—2,4—ジアミンをを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 473(M+H)+

元素分析値 ($C_{21}H_{25}FN_8O_2S \cdot HCl \cdot 1.6H_2O$として)

計算値(%) C:46.90 H:5.47 N:20.83

実測値 (%) C :46.52 H :5.09 N :20.69

実施例66 (S)-N2-「1-(4—フルオロフェニル)エチル]-N4-(ピラジン—2—イル)-6—(1H—ピロール—3—イル)ピリミジン-2,4—ジアミン

工程1 (S)-N2-[1—(4—フルオロフェニル)エチル]—N4—(ピラジン—2—イル)—6—[1—(トリイソプロピルシリル)-1H—ピロール—3—イル]ピリミジン-2,4—ジアミン

実施例52と同様の方法により、ピリミジン—5-ボロン酸の代わりに、1-(トリイソプロピルシリル)-1H—ピロール-3-ボロン酸を用いて、標記化合物を得た。

工程2 (S)—N2—[1—(4—フルオロフェニル)エチル]—N4—(ピラジン—2—イル)—6—(1H—ピロール—3—イル)ピリミジン—2,4—ジアミン

(S)-N2-[1-(4—フルオロフェニル)エチル]-N4-(ピラジン-2-イル)-6-[1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール—3—イル]ピリミジン—2,4—ジアミン305mgをテトラヒドロフラン3mlに溶解し、氷水冷下1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液0.86mlを加え、室温で15分撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出操作を行い、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物199mgを淡茶色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 376 (M+H)+

実施例67 (R)-1-{2-「(S)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリミジン-4—イル}-4—ヒドロキシピロリジン—2—オン

実施例16と同様の方法により、2-ピロリドンの代わりに、(R)-(+)-4—ヒドロキシ—2-ピロリジノンを用い、標記化合物を淡黄色アモ

ルファスとして得た。

MS（ESI）m/z 410（M+H）+

実施例68 N2-「(S)-1-(4_フルオロフェニル)エチル'l-N4-(ピラジン_2_イル)_N6_「(テトラヒドロフラン_2_イル)メチル'l_ピリミジン－2,_4,_6_トリアミン

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、テトラヒドロフルフリルアミンを用い、標記化合物をアモルファスとして得た。

MS（ESI）m/z 410（M+H）+

実施例69 ((S)-1-{2-「(S)-1-(4—フルオロフェニル)_エチルアミノ'l-6-(ピラジン_2_イルアミノ)_ピリミジン_4—イル}_ピロ'Jジン－2—イル)_メタノール_塩酸塩

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、L—プロリノールを用い、(S)-1-{2-[(S)-1-(4_フルオロフェニル）エチルアミノ]_6_（ピラジン_2_イルアミノ）ピリミジン－4—イル}ピロリジン_2_イル）メタノールを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 410（M+H）+

元素分析値 ($C_{21}H_{24}FN_7O'HCl+0.4H_2O+0.5CH_3OH$として）

計算値（%） C:55.04 H:5.97 N:20.90

実測値（%） C:55.05 H:5.75 N:20.57

実施例70 ((R)_1_{2_「(S)_1_(4_フルオロフェニル)_エチルアミノ'l-6-(ピラジン_2_イルアミノ)_ピリミジン_4—イル}_ピロリジン_2_イル)_メタノール_塩酸塩

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、D—プロリノールを用い、(R)-1-{2-[(S)-1-(4_フルオロフェニル）エチルアミノ]_6_（ピラジン_2_イルアミノ）ピリミジン－4—イル}ピロリジン_2_イル）メタノールを得た。さらに常法に従い塩

酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４１０（M+Ｈ）+

元素分析値　($C_{21}H_{24}FN_7O$ 'ＨＣＩ+０．４H_2O+０．５CH_3OＨとして）

計算値（%）　Ｃ：５５．０４　Ｈ：５．９７　Ｎ：２０．９０

実測値（%）　Ｃ：５４．７４　Ｈ：５．７０　Ｎ：２０．７０

[0096] 実施例７１　（Ｓ）＿１＿｛２＿「１＿（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ，－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４―イル｝ピペリジン＿４＿オール＿塩酸塩

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、４―ヒドロキシピペリジンを用い、（Ｓ）－１－｛２－［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４―イル｝ピペリジン＿４＿オールを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４１０（M+Ｈ）+

元素分析値　($C_{21}H_{24}FN_7O$・ＨＣＩ）

計算値（%）　Ｃ：５６．５６　Ｈ：５．６５　Ｎ：２１．９９

実測値（%）　Ｃ：５６．２３　Ｈ：５．５３　Ｎ：２１．９９

実施例７２　（Ｓ）＿１＿｛２＿「１＿（４―フルオロフェニル）エチルアミノ，－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４―イル｝アゼチジン＿３＿オール＿塩酸塩

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、３―ヒドロキシアゼチジン塩酸塩を用い、（Ｓ）－１－｛２－［１－（４―フルオロフエニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン―４―イル｝アゼチジン―３＿オールを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　３８２（M+Ｈ）+

元素分析値　($C_{19}H_{20}FN_7O$ 'ＨＣＩ+１．２H_2O+０．２CH_3O

Ｈとして）

計算値 (%) Ｃ：５１．７２ Ｈ：５．４７ Ｎ：２１．９９

実測値 (%) Ｃ：５１．４５ Ｈ：５．１４ Ｎ：２２．２９

実施例７３ １－{２－「(Ｓ)－１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ，－６－(ピラジン－２－イルアミノ)ピリミジン－４―イル}－ピペリジン－３－オール－塩酸塩

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、３―ヒドロキシピペリジンを用い、１―{２―[（Ｓ）―１―（４－フルオロフェニル）エチルアミノ]－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４―イル}ピペリジン－３－オールを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/z ４１０（Ｍ＋Ｈ）＋

元素分析値 ($C_{21}H_{24}FN_7O \cdot HCl + 0.9H_2O + 0.4CH_3OH$として）

計算値 (%) Ｃ：５４．１２ Ｈ：６．０３ Ｎ：２０．６４

実測値 (%) Ｃ：５３．９０ Ｈ：５．７８ Ｎ：２０．９３

実施例７４ （Ｓ）－５－{２－「１－(４―フルオロフェニル)エチルアミノ－６－(ピラジン－２－イルアミノ)ピリミジン－４―イル}－ニコチノニトリル

工程１ ５－（トリメチルスタニル）ニコチノニトリル

脱気した１，４－ジオキサン５ｍｌに、５－ブロモ－３－シアノピリジン３００ｍｇ、ヘキサメチルジチン７５０ｍｇ及びテトラキス（トリフエニルホスフィン）パラジウム１８５ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で３時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１７８ｍｇを無色油状物として得た。

工程２ （Ｓ）－５－{６―クロロ－２―[１―（４―フルオロフェニル）

エチルァミノ] ピリミジン_４―ィル} ニコチノニトリル

脱気したトルエン3ｍＩに、 (S) ―4 , 6 ―ジクロロ―N― [１―(4 ―フルオロフェニル)エチル] ピリミジン_２―アミン１８７ｍｇ (参考例1)、５_ (トリメチルスタニル)ニコチノニトリル１７５ｍｇ、ヨウ化銅２５ｍｇ及びテトラキス (トリフエニルホスフィン)パラジウム７５ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１１０℃で１７時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 (S) - 5 - {6 ―クロロ―2 - [1 - (4 ―フルオロフェニル)エチルァミノ] ピリミジン_４―ィル} ニコチノニトリル５８ｍｇを無色油状物として得た。

工程３ ((S) - 5 - {2 - [1 - (4 ―フルオロフェニル)エチルアミノ] ―6 ― (ピラジン―2 ―ィルァミノ)ピリミジン―4 ―ィル} ニコチノニトリル

脱気したトルエン2ｍＩに、 (S) - 5 - {6 ―クロロ―2 ― [１― (4 ―フルオロフェニル)エチルァミノ] ピリミジン_４―ィル} ニコチノニトリル５５ｍｇ、2 ―アミノビラジン１６ｍｇ、2 ―ジシクロヘキシルホスフイノ_2' , 4' , 6' ―トリイソプロピルビフエニル１５ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド2１ｍｇ及びトリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム)ジパラジウム8ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で1時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物２１ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ (ＥＳＩ) m/ z ４１３ (M+ H) +

実施例７５ (S) - N2 - 「1 _ (4 _ フルオロフェニル)エチル1 - N4 - (ピラジン_２_ィル)_６_ (２Ｈ―テトラゾール_５_ィル)ピリミジン―２, 4 ―ジァミン

工程１ (S) ―6 ― [2 - (ベンジルオキシメチル)― 2 Ｈ―テトラゾール_５_ィル] _N2_ [1 - (4 ―フルオロフェニル)エチル] _N4_ (ピラジン―2 ―ィル)ピリミジン―２, 4 ―ジァミン

実施例７４と同様の方法により、５_ (トリプチルスタニル)ニコチノニ

トリルの代わりに、２_（ベンジルオキシメチル）_５_（トリブチルスタニル）_２Ｈ―テトラゾール（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．，２０００，４１，２８０５―２８０９に準じて合成）を用い、（Ｓ）－６－［２－（ベンジルオキシメチル）_２Ｈ―テトラゾール_５_イル］_Ｎ２_［１－（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ４_（ピラジン_２_イル）ピリミジン_２，４―ジアミンを得た。

工程２　（Ｓ）―Ｎ２―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ４―（ピラジン_２_イル）_６_（２Ｈ―テトラゾール_５_イル）ピリミジン－２，４―ジアミン

（Ｓ）－６－［２－（ベンジルオキシメチル）_２Ｈ―テトラゾール－５―イル］Ｎ２―［１－（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ４_（ピラジン_２_イル）ピリミジン_２，４―ジアミン５０ｍｇをメタノール１．５ｍｌに溶解し、１０％塩酸水溶液１．５ｍｌを加え、８０℃で２０時間撹拌した。放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ４とした。有機層に対し抽出操作を行い、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物を、メタノールで洗浄して、濾過後、減圧乾燥し、標記化合物１５ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ　３７９（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例７６　（Ｓ）－Ｎ４－（２_アミノエチル）_Ｎ２_「１_（４―フルオロフェニル）エチル」_Ｎ６－（ピラジン_２_イル）ピリミジン－２，４，６_トリアミン_二塩酸塩

実施例５９と同様の方法により、３_（ｔ―ブトキシカルボニルアミノ）ピロリジンの代わりに、Ｎ―（２―アミノエチル）カルバミン酸ｔ―ブチルを用い、（Ｓ）－Ｎ４－（２―アミノエチル）_Ｎ２_［１－（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ６_（ピラジン_２_イル）ピリミジン_２，４，６－トリアミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３６９（M+Ｈ）+

元素分析値 ($C_{18}H_{21}FN_8 \cdot 2HCl + 0.5H_2O$として）

計算値（%） Ｃ：４８．０１ Ｈ：５．３７ Ｎ：２４．８８

実測値（%） Ｃ：４７．７２ Ｈ：５．５１ Ｎ：２４．７０

実施例７７ （Ｓ）－Ｎ－（２－｛２－「１－（４―フルオロフエニル）エチルァミノ]－６－（ピラジン－２－ィルァミノ）ピリミジン－４－ィルァミノ｝エチル）メタンスルホンアミド 塩酸塩

実施例６０と同様の方法により、６－（３―アミノピロリジン―１―ィル）－N^2－［（Ｓ）－１－（４―フルオロフエニル）エチル］－N^4－（ピラジン－２―ィル）ピリミジン－２，４―ジァミンの代わりに、（Ｓ）―N^4―（２―アミノエチル）－N^2－［１－（４―フルオロフエニル）エチル］―N^6－（ピラジン－２－ィル）ピリミジン－２，４，６－トリアミンを用い、（Ｓ）－Ｎ－（２－｛２－［１－（４―フルオロフエニル）エチルァミノ］－６－（ピラジン－２－ィルァミノ）ピリミジン－４－ィルァミノ｝エチル）メタンスルホンアミドを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４４７（M+Ｈ）+

元素分析値 ($C_{19}H_{23}FN_8O_2S \cdot HCl + H_2O$として）

計算値（%） Ｃ：４５．５５ Ｈ：５．２３ Ｎ：２２．３７

実測値（%） Ｃ：４５．６１ Ｈ：５．０７ Ｎ：２２．２４

実施例７８ （Ｓ）－Ｎ－（２－｛２－「１－（４―フルオロフエニル）エチルァミノ]－６－（ピラジン－２－ィルァミノ）ピリミジン－４－ィルァミノ｝エチル）アセトアミド 塩酸塩

（Ｓ）－N^4－（２―アミノエチル）－N^2－［１－（４―フルオロフエニル）エチル］－N^6－（ピラジン－２－ィル）ピリミジン－２，４，６―トリアミン二塩酸塩（実施例７６）１４１ｍｇに、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をテトラヒ

ドロフラン3mlに溶解し、0℃にてジイソプロピルエチルアミン223μl及び塩化アセチル23μlを加え、0℃にて30分撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(S)-N-(2-{2-[1-(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]_6_(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン—4_イルアミノ}エチル)アセトアミド95mgを白色粉末として得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物74mgを淡黄色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 411(M+H)+

元素分析値 ($C_{20}H_{23}FN_8O \cdot HCl$として)

計算値(%) C:53.75 H:5.41 N:25.07

実測値(%) C:53.47 H:5.55 N:24.87

実施例79 (S)_2_{2_「1_(4—フルオロフェニル)エチルアミノ'1-6-(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン—4_イルアミノ}_アセトアミド 塩酸塩

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、2—アミノアセタミドを用い、(S)-2-{2_[1-(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]—6—(ピラジン—2—イルアミノ)ピリミジン—4—イルアミノ}アセトアミドを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡茶色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 383(M+H)+

元素分析値 ($C_{18}H_{19}FN_8O \cdot HCl + 1.2H_2O$として)

計算値(%) C:49.08 H:5.13 N:25.44

実測値(%) C:49.33 H:5.45 N:25.14

実施例80 (S)-4-{2-「1_(4—フルオロフェニル)エチルアミノ,-6-(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン_4—イル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例１０と同様の方法により、４＿（メチルスルホニル）フヱニルボロン酸の代わりに、４＿カルバモイルフエニルボロン酸を用いて、（Ｓ）－４－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリミジン＿４―ィル｝ベンズアミドを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３０（Ｍ＋Ｈ）＋

元素分析値　（$C_{23}H_{20}FN_7O$・ＨＣＩ＋H_2Oとして）

計算値（％）　Ｃ：５７．０９　Ｈ：４．７９　Ｎ：２０．２６

実測値（％）　Ｃ：５７．１６　Ｈ：４．６８　Ｎ：２０．４５

[0097] 実施例８１　（Ｓ）＿３＿｛２＿「１＿（４―フルオロフェニル）エチルアミノ，－６―（ピラジン－２－ィルアミノ）ピリミジン－４―ィル｝ベンゾニトリル

実施例１０と同様の方法により、４＿（メチルスルホニル）フヱニルボロン酸の代わりに、３＿シァノフエニルボロン酸を用いて、標記化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１２（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例８２　（Ｓ）＿Ｎえ―＿「１＿（４＿フルオロフェニル）エチル１－６－（フラン＿３＿ィル）＿Ｎ４＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリミジン－２，４－ジアミン　塩酸塩

実施例１０と同様の方法により、４＿（メチルスルホニル）フヱニルボロン酸の代わりに、３―フリルボロン酸を用いて、（Ｓ）－N^2－［１―（４―フルオロフェニル）エチル］＿６＿（フラン＿３＿ィル）＿N^4＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリミジン＿２，４―ジァミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７７（Ｍ＋Ｈ）＋

元素分析値　（$C_{20}H_{17}FN_6O$・ＨＣＩとして）

計算値（％）　Ｃ：５８．１８　Ｈ：４．３９　Ｎ：２０．３６

実測値（％）　Ｃ：５７．８８　Ｈ：４．５８　Ｎ：２０．２４

実施例８３　（Ｓ）－１－｛２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝ピペリジン－４－カルボン酸エチル

実施例１と同様の方法により、ピペラジン－２－オンの代わりに、イソニペコチン酸エチルを用い、標記化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６６（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例８４　（Ｓ）－５－｛２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝ニコチンアミド

実施例５７と同様の方法により、（Ｓ）－５－｛２－［１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝ピコリノニトリルの代わりに、（Ｓ）－５－｛２－［１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝ニコチノニトリルを用い、標記化合物をアモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３１（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例８５　（Ｓ）－１－｛２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝ピペリジン－４－カルボン酸

（Ｓ）－１－｛２－［１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝ピペリジン－４－カルボン酸エチル１２８ｍｇ（実施例８３）をエタノール３ｍｌに溶解し、１２％水酸化ナトリウム水溶液０．２８ｍｌを加え、室温で６時間撹拌した。エタノールを留去後、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を１０％塩酸水溶液でｐＨ７とした。水層に対し酢酸エチルで抽出操作を行い、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物を、ジエチルエーテルで洗浄して、濾過後、減圧乾燥し、標記化合物５８ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４３８（M＋Ｈ）＋

実施例８６ （Ｓ）－２－｛２－「(Ｓ)－１－（４＿フルオロフェニル）＿エチルアミノ'l－６－（ピラジン＿２＿ィルアミノ）ピリミジン＿４―ィルアミノ}＿＿２＿フエニルエタノール

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、(Ｓ)－(＋)＿２＿フエニルダリシノールを用い、また工程１において反応溶媒に２―エトキシエタノールを用いて１３５℃で反応して、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４４６（M＋Ｈ）＋

実施例８７ （Ｓ）－２－｛２－「(Ｓ)－１－（４＿フルオロフェニル）＿エチルアミノ'l－６－（ピラジン＿２＿ィルアミノ）ピリミジン＿４―ィルアミノ}＿＿３＿フエニルプロパン－１―オール

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、Ｌ―フェニルアラニノールを用い、また工程１において反応溶媒に２―エトキシエタノールを用いて１３５℃で反応して、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４６０（M＋Ｈ）＋

実施例８８ （Ｒ）－２－｛２－「(Ｓ)－１－（４＿フルオロフェニル）＿エチルアミノ'l－６－（ピラジン＿２＿ィルアミノ）ピリミジン＿４―ィルアミノ}＿＿４―メチルペンタン＿１―オール

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、Ｄ－ロイシノールを用い、また工程１において反応溶媒に２―エトキシエタノールを用いて１３５℃で反応して、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４２６（M＋Ｈ）＋

実施例８９ （Ｓ）－６－「２＿＿（ジメチルアミノ）エトキシ'l－N^2－「１－（４―フルオロフェニル）エチル'l－N^4－（ピラジン＿２＿ィル）ピリミジン―２，４―ジアミン＿二塩酸塩

（Ｓ）＿６＿クロロ－N^2―[１－（４―フルオロフェニル）エチル]―N^4－（ピラジン＿２＿ィル）ピリミジン＿２，４―ジアミン１７２ｍｇ、リン

酸三カリウム２１２ｍｇ、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－2'，4'，6'－トリイソプロピルビフエニル９５ｍｇ及び トリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム)ジパラジウム５２ｍｇに、２－ジメチルアミノエタノール４ｍｌを加え、脱気、アルゴン置換して、１００℃で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシゥムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 (S)－6－[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]_N^2_[1-(4－フルオロフェニル)エチル]_N^4_(ピラジン－2－イル)ピリミジン－2，4－ジアミン１１８ｍｇを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物１０１ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ(ＥＳＩ)m/z ３９８ (M+H)+

元素分析値 ($C_{20}H_{24}FN_7O$ '２ＨＣＩ+１．２H_2Oとして)

計算値 (%) Ｃ:４８．８３ Ｈ:５．８２ Ｎ:１９．９３

実測値 (%) Ｃ:４８．８９ Ｈ:５．６３ Ｎ:１９．８６

実施例９０ (S)-1-{2-「1_(4－フルオロフェニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン_2_イルアミノ)ピリミジン_4－イル}-1H-ピラゾール－4_カルボン酸

工程１ (S)-1-{6－クロロ－2－[1－(4－フルオロフェニル)エチルアミノ]ピリミジン_4－イル}_1H－ピラゾール－4_カルボン酸エチル

脱気した１，４－ジオキサン１０ｍｌに、 (S)－４，６－ジクロロ－N-[1-(4_フルオロフェニル)エチル]ピリミジン_2－アミン１５０ｍｇ(参考例１)５００ｍｇ、４_ピラゾールカルボン酸エチル２７０ｍｇ、トランス－Ｎ，N'－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン0．２０ｍｌ リン酸三カリウム７８０ｍｇ及びヨウ化銅１００ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で６時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧

下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物５１ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３９０（Ｍ＋Ｈ）＋

工程２（Ｓ）－１－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝―１Ｈ―ピラゾール_４_カルボン酸エチル

脱気したトルエン２ｍＩに、（Ｓ）―１―｛６―クロロ－２―［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］ピリミジン_４―イル｝－１Ｈ―ピラゾール－４―カルボン酸エチル５０ｍｇ、２―アミノピラジン１５ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフェニル１２ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド１７ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム７ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で２時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物４５ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４４９（Ｍ＋Ｈ）＋

工程３（Ｓ）－１－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝―１Ｈ―ピラゾール_４_カルボン酸

（Ｓ）－１－｛２_［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６－（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝―１Ｈ―ピラゾール－４―カルボン酸エチル３５ｍｇにエタノール２ｍＬテトラヒドロフラン１ｍＬ１２％水酸化ナトリウム水溶液８０μＬを加え、室温で１８時間撹拌した。１２％水酸化ナトリウム水溶液１６０μＬを追加し、さらに３時間撹拌した。エタノールを留去後、水で希釈し、１０％塩酸水溶液でｐＨ７とした。水層に対し酢酸エチルで抽出操作を行い、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、標記化合物１４ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４２１（Ｍ＋Ｈ）＋

[0098] 実施例９１　（Ｓ）－３－｛２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝ベンズアミド

（Ｓ）－３－｛２－［１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝ベンゾニトリル１９２ｍｇ（実施例８１）をｔ－ブタノール５ｍｌに加え、アルミナ担持フッ化カリウム３８４ｍｇを加え、８０℃で２時間撹拌した。アルミナ担持フッ化カリウム３８４ｍｇを追加し、さらに１５時間撹拌した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１５８ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３０（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例９２　（Ｓ）－６－（ベンゾ「ｄ］－１，３－ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－「１－（４－フルオロフェニル）エチル］－Ｎ４－（ピラジン－２－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン塩酸塩

実施例１０と同様の方法により、４－（メチルスルホニル）フェニルボロン酸の代わりに、３，４－（メチレンジオキシ）フェニルボロン酸を用いて、（Ｓ）－６－（ベンゾ［ｄ］１，３－ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－Ｎ４－（ピラジン－２－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３１（Ｍ＋Ｈ）＋

元素分析値　（$C_{23}H_{19}FN_6O_2$・ＨＣＩ＋H_2Oとして）

計算値（％）　Ｃ：５６．９７　Ｈ：４．５７　Ｎ：１７．３３

実測値（％）　Ｃ：５６．５８　Ｈ：４．３８　Ｎ：１７．４５

実施例９３　（Ｓ）－Ｎ２－「１－（４－フルオロフェニル）エチル］－６－（２－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ４－（ピラジン－２－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン

実施例１０と同様の方法により、４－（メチルスルホニル）フェニルボロ

ン酸の代わりに、２＿フルオロピリジン―４＿ボロン酸を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４０６（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例９４　Ｎ２－「(Ｓ)－１－（４＿フルオロフェニル）エチル'１－Ｎ４－（ピラジン＿２＿イル）＿６＿「(テトラヒドロフラン＿２＿イル）メトキシ'１＿ピリミジン－２，４―ジアミン

（Ｓ）＿６＿クロローＮ２―［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ４－（ピラジン＿２＿イル）ピリミジン＿２，４―ジアミン２００ｍｇ、リン酸三カリウム２４６ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフエニル１１１ｍｇ及びトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム６０ｍｇに、テトラヒドロフルフリルアルコール４ｍｌ及び１，４＿ジオキサン２ｍｌを加え、脱気、アルゴン置換して、１００℃で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物７７ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４１１（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例９５　(Ｓ)－２－｛２－「１＿（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ'１－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４―イルオキシ｝＿エタノール＿塩酸塩

実施例９４と同様の方法により、テトラヒドロフルフリルアルコールの代わりに、エチレングリコールを用い、(Ｓ)－２－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４―イルオキシ｝エタノールを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　３７１（Ｍ＋Ｈ）＋

元素分析値　($C_{18}H_{19}FN_6O_2$'ＨＣＩとして）

計算値（%）　Ｃ：５３．１４　Ｈ：４．９５　Ｎ：２０．６６

実測値 (%) C :52.94 H :4.95 N :20.52

実施例96 (S)-N2-「1-(4—フルオロフェニル)エチル'1-N4-(ピラジン-2-イル)-N6-「2-(ピロリジン-1-イル)エチル'1ピリミジン—2,4,6-トリアミン

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、1-(2-アミノエチル)ピロリジンを用い、標記化合物を褐色粉末としてとして得た。

MS (ESI) m/z 423 (M+H)+

実施例97 (S)-3-{2-「1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ'1-6-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリミジン-4—イル}イソニコチンアミド

脱気した1,4—ジオキサン3.5mlと水1.5mlに、(S)—6—クロロ—N2—[1-(4—フルオロフェニル)エチル]-N4-(ピラジン-2-イル)ピリミジン-2,4—ジアミン150mg、4-シアノピリジン-3-ボロン酸ネオペンチルグリコールエステル235mg、炭酸ナトリウム184mg及びテトラキス(トリフエニルホスフィン)パラジウム25mgを順次添加し、アルゴン雰囲気下、100℃で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた粉末を酢酸エチルで洗浄して、濾過後、減圧乾燥し、(S)-3-{2-[1-(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]—6—(ピラジン—2—イルアミノ)ピリミジン—4—イル}イソニコチンアミド31mgを白色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 431 (M+H)+

実施例98 (S)-3-{2-「1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ,-6-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリミジン-4—イル}イソニコチノニトリル

実施例97で得られた濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトダラフィーにて精製し、(S)-3-{2-[1-(4—フルオロフェニル)エ

チルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリミジン－4 —ィル}イソニコチノニトリル15mgを白色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 413（M+H）+

実施例99 （S）-2-{2-「(S)-1-(4_フルオロフェニル)_エチルァミノ'l-6-(ピラジン_2_ィルァミノ)ピリミジン_4 —ィルアミノ}_3_メチルブタン—1_オール_塩酸塩

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2 —オンの代わりに、L —バリノールを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 412（M+H）+

元素分析値 ($C_{21}H_{26}FN_7O \cdot HCl + H_2O$として）

計算値 (%) C :54.13 H :6.27 N :21.04

実測値 (%) C :54.18 H :5.91 N :21.14

実施例100 （S）-N2-「1—(4 —クロロフエニル）エチル'l-6-_「4_(メチルスルホニル）ピペラジン－1 —ィル'l_N4_(ピラジン－2_ィル）ピ'Jミジン—2.4_ジァミン_塩酸塩

工程1 （S）—6 —クロロ－N— [1—（4 —クロロフエニル）エチル] -4- [4-（メチルスルホニル）ピペラジン_1_ィル] ピリミジン－2_アミン

（S）_4，6 —ジクロロ－N— [1-（4 —クロロフエニル）エチル] ピリミジン－2 —ァミン200mg及び1—メタンスルホニルビペラジン119mgを1—プタノール3mlに溶解し、N，N—ジイソプロピルエチルァミン0.23mlを加え、60℃で20時間撹拌した。室温まで放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシゥムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物196mgを白色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 430（M+H）+

工程2 （S）—N2— [1—（4 —クロロフエニル）エチル] —6 — [4 —

（メチルスルホニル）ピペラジン_１_イル]_Ｎ４_（ピラジン―２―イル）ピリミジン_２，４―ジアミン　塩酸塩

脱気したトルエン６ｍｌに、(Ｓ)―６―クロロ―Ｎ―[１-（４―クロロフエニル）エチル]_４_[４-（メチルスルホニル）ピペラジン_１_イル]ピリミジン_２―アミン２１０ｍｇ、２_アミノビラジン５６ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフィノー２'，４'，６'―トリイソプロピルビフエニル４７ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド６６ｍｇ及びトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム２５ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で４時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(Ｓ)-Ｎ２-[１―(４―クロロフエニル)エチル]_６_[４-（メチルスルホニル）ピペラジン_１_イル]_Ｎ４_（ピラジンー２―イル）ピリミジンー２，４―ジアミン１２０ｍｇを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４８９（Ｍ＋Ｈ）＋

元素分析値　($C_{21}H_{25}ClFN_8O_2S \cdot HCl + 0.4H_2O$として)

計算値(%)　Ｃ：４７．３５　Ｈ：５．０７　Ｎ：２１．０４

実測値(%)　Ｃ：４７．２４　Ｈ：４．７９　Ｎ：２０．９７

[0099] 実施例１０１　(１Ｓ，２Ｓ)-２-{２-「(Ｓ)-１-(４―フルオロフエニル)エチルアミノ」-６-(ピラジン_２_イルアミノ)ピリミジン_４―イルオキシ}シクロヘキサノール_塩酸塩

実施例９４と同様の方法により、テトラヒドロフルフリルアルコールの代わりに、(１Ｓ，２Ｓ)―トランスー１，２―シクロヘキサンジオールを用い、(１Ｓ，２Ｓ)-２-{２-[(Ｓ)-１-(４―フルオロフエニル)エチルアミノ]_６_(ピラジン_２_イルアミノ)ピリミジン_４―イルオキシ}シクロヘキサノールを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末としてとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４２５（Ｍ＋Ｈ）＋

元素分析値　($C_{22}H_{25}FN_6O_2 \cdot HCl + 0.2H_2O$として)

計算値 (%) C :56.88 H :5.73 N :18.09

実測値 (%) C :56.94 H :5.53 N :18.14

実施例102 (S)-N2-「1-(4—フルオロフェニル)エチル]-N4-「(5—メチルピラジン-2-イル)メチル]-N6-(ピラジン-2-イル)ピリミジン—2,4,6-トリアミン塩酸塩

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、2-(アミノメチル)-5—メチルピラジンを用い、(S)-N2-[1-(4—フルオロフエニル)エチル]-N4-[(5—メチルピラジン-2-イル)メチル]-N6—(ピラジン—2—イル)ピリミジン—2,4,6—トリアミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 432(M+H)+

元素分析値 ($C_{22}H_{22}FN_9 \cdot HCl + H_2O + 0.5CH_3OH$として)

計算値 (%) C :53.84 H :5.42 N :25.11

実測値 (%) C :53.44 H :5.05 N :25.40

実施例103 (S)—N2—「1—(4—フルオロフエニル)エチル]-N4-(フラン-2-イルメチル)-N6-(ピラジン-2-イル)ピリミジン-2,4,6-トリアミン塩酸塩

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、フルフリルアミンを用い、(S)-N2-[1-(4—フルオロフエニル)エチル]—N4—(フラン—2—イルメチル)-N6-(ピラジン—2—イル)ピリミジン-2,4,6-トリアミンをを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 406(M+H)+

元素分析値 ($C_{21}H_{20}FN_70 \cdot HCl + 1.5H_20$として)

計算値 (%) C :53.79 H :5.16 N :20.91

実測値 (%) C :53.85 H :4.84 N :20.85

実施例104 (S)-N2-[1-(4—フルオロフエニル)エチル]—N

4_ _(ピラジン_ 2 _ィル)_ N6_ _「1_ _(ピリジン－3 _ィル)_エチル'l_ ピリミジン—2 ,4 ,6 _ トリアミン

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2 —オンの代わりに、1_ (3 _ピリジル)エチルァミンを用い、また工程1において反応溶媒に2 —エトキシエタノールを用いて135℃で反応して、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS (ESI) m/ z 431 (M+ H) +

実施例105___(S)_ 1 _{2 _ _「1_ _(4 _ フルオロフェニル)_エチルァミノ'l - 6 - (ピラジン_ 2 _ィルァミノ)_ピリミジン_ 4 —ィル} - 4 - (ヒドロキシメチル)_ピペリジン－4 —オール

工程1 4_ (ヒドロキシメチル)ピペリジン_ 4 _オール塩酸塩

1_ベンジル－4_ (ヒドロキシメチル)ピペリジン_ 4 _オール500 mg (J. Med. Chem. , 1988 , 486_491に準じて合成)をエタノール10mlに溶解し、10%パラジウム炭素300mg及び濃塩酸0. 38mlを加え、室温で終夜水素添加した。不溶物をろ別し、エタノール及び水で洗浄して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え粉末化させ、目的物374 mgを白色粉末として得た。

工程2 (S) - 1- {6 —クロロ－2 — [1 — (4 —フルオロフェニル)エチルァミノ] ピリミジン_ 4 —ィル} - 4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン_ 4 _オール

(S) _4 , 6 —ジクロロ－N — [1- (4 —フルオロフェニル)エチル] ピリミジン－2 _ァミン150 mg及び4 _ (ヒドロキシメチル)ピペリジン－4 _オール塩酸塩97 mgを2 _エトキシエタノール3 mlに溶解し、N, N_ジィソプロピルエチルァミンを274 μlを加え、135℃で20時間撹拌した。室温まで放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、標記化合物194 mgを褐色油状物として得た。

工程3 (S) - 1- {2- [1- (4 —フルオロフェニル)エチルァミノ]

—6—（ピラジン－2—ィルァミノ）ピリミジン－4—ィル}—4—（ヒドロキシメチル）ピペリジン_4_オール

脱気したトルエン3mI及び1，4_ジオキサン2mIの混合溶液に、（S）-1-{6_クロロ－2_[1-（4—フルオロフェニル）エチルアミノ]ピリミジン_4—ィル}-4-（ヒドロキシメチル）ピペリジン_4_オール100mg、2_アミノピラジン32mg、2—ジシクロヘキシルホスフイノ－2'，4'，6'—トリイソプロピルビフエニル45mg、ナトリウムt—プトキシド38mg及びトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム27mgを順次添加し、アルゴン雰囲気下、100℃で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物80mgを褐色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 440（M+H）+

実施例106 (S)_Nぇ—_「1_(4_フルオロフェニル)エチル'I-N4_(ピラジン_2_ィル)_N6_(ピリジン－2_ィルメチル)_ピリミジン－2，_4，_6_トリアミン

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、2_（アミノメチル）ピリジンを用い、また工程1において反応溶媒に2—エトキシエタノールを用いて135℃で反応して、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 417（M+H）+

実施例107 (S)-N2-「1_(4_フルオロフェニル)エチル'I-N4_(ピラジン_2_ィル)_N6_(ピリジン－3_ィルメチル)_ピリミジン－2，_4，_6_トリアミン

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、3_（アミノメチル）ピリジンを用い、また工程1において反応溶媒に2—エトキシエタノールを用いて135℃で反応して、標記化合物を褐色粉末として得

た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４１７（M+Ｈ）+

実施例１０８ (Ｓ)-Ｎ[2]-「1—(4_フルオロフェニル)エチル'l-Ｎ[4]_(ピラジン_２_ィル)_Ｎ[6]_(ピリジン－4_ィルメチル)_ピリミジン－2,_4,_6_トリアミン

実施例１と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、４_（アミノメチル）ピリジンを用い、また工程１において反応溶媒に２—エトキシエタノールを用いて１３５℃で反応して、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４１７（M+Ｈ）+

実施例１０９ (Ｓ)_２_{２_「(Ｓ)_１_(4_フルオロフェニル)_エチルァミノ'l-６-(ピラジン_２_ィルァミノ)_ピリミジン_４—ィルァミノ}_３—ヒドロキシプロパンアミド

実施例１と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、Ｌ—セリンアミドを用い、また工程１において反応溶媒に２—エトキシエタノールを用いて１３５℃で反応して、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４１３（M+Ｈ）+

実施例1_１０ (３Ｓ,４Ｓ)-１-{２-「(Ｓ)-１-(4—フルォロフエニル)エチルァミノ'l-６-(ピラジン_２_ィルァミノ)_ピリミジン_４—ィル}_ピロリジン—3,_4_ジオール

実施例１と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、(3Ｓ,４Ｓ)-３,４_ピロリジノールを用い、標記化合物を黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４１２（M+Ｈ）+

[0100] 実施例１_１__Nえ—_「(Ｓ)-１-(4_フルオロフェニル)エチル'l-Ｎ[4]_(ピラジン_２_ィル)_６_(1,_4—ジオキサー8_ァザスピロ_「4.5'l デカン_８_ィル)_ピリミジン－2,_4—ジァミン

実施例１と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、１,４

—ジオキサー8_アザスピロ[4．5]デカンを用い、また工程1において反応溶媒に2—エトキシエタノールを用いて135℃で反応して、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 452（M+H）+

実施例1_12 (S)_8_{2_「1_(4_フルオロフェニル)_エチルアミノ]-6-(ピラジン_2_イルアミノ)_ピリミジン_4—イル}-1,3—ジオキソー8_アザスピロ「4．5」デカンー2—オン

(S)-1-{2_[1-(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]_6-(ピラジンー2—イルアミノ)ピリミジンー4—イル}—4—(ヒドロキシメチル)ピペリジン_4_オール (実施例105) 50mg及びN，N'—カルボニルジイミダゾール24mgを塩化メチレン2mlに溶解し、室温で15分撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物52mgを淡褐色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 466（M+H）+

実施例1_13 (S)-4-(1_ベンジル_1H_ピラゾール_4—イル)_Nえー「1_(4—フルオロフエニル)_エチル]_N6_(ピラジンー2—イル)_ピリジンー2,_6—ジアミン

実施例4と同様の方法により、1_メチル_4_(4，4，5，5—テトラメチル_1，3，2_ジオキサボロラン_2_イル)_1H—ピラゾールの代わりに、1_ベンジルー4_(4，4，5，5—テトラメチル_1，3，2_ジオキサボロラン_2_イル)_1H—ピラゾールを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 466（M+H）+

実施例1_14 (S)-N2-「1—(4_フルオロフェニル)_エチル]-6-「4_(フエニルスルホニル)_ピペラジンー1—イル]-N4-(ピラジン_2_イル)_ピリミジン—2,_4—ジアミン_塩酸塩

実施例50と同様の方法により、DL—3—ピロジノールの代わりに、1—フエニルスルホニルピペラジンを用い、(S)-N2-[1-(4—フルオ

ロフエニル）エチル]_6_[4-（フエニルスルホニル）ピペラジン－1—イル]—N^4—（ピラジン—2—イル）ピリミジン－2，4—ジアミンを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 535（M+H）+

元素分析値 （$C_{26}H_{27}FN_8O_2S$・HCl+1.3H_2Oとして）

計算値（%） C：52.53 H：5.19 N：18.85

実測値（%） C：52.65 H：5.02 N：18.54

実施例115 （S）_4_{2_「1_（4—フルオロフエニル）エチルアミノ]-6-（ピラジン_2_イルアミノ）ピリジン_4—イル}ベンズアミド二塩酸塩

脱気した1，4_ジオキサン3mlと水0.6mlの混合溶液に、（S）_4_クロロ－N^2—[1-（4—フルオロフエニル）エチル]_N^6_（ピラジン_2_イル）ピリジン_2，6—ジアミン（参考例2）150mg、4_カルバモイルフエニルボロン酸108mg、炭酸セシウム567mg、2—ジシクロヘキシルホスフィノ－2'，6'—ジメトキシビフエニル21mg及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム13mgを順次添加し、アルゴン雰囲気下、100℃で17時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトダラフィーで精製し、（S）—4—{2—[1—（4—フルオロフエニル）エチルアミノ]—6—（ピラジン－2—イルアミノ）ピリジン－4—イル}ベンズアミド39mg得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物31mgを橙色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 429（M+H）+

元素分析値 （$C_{24}H_{21}FN_6O$・2HCl+H_2Oとして）

計算値（%） C：55.50 H：4.85 N：16.18

実測値（%） C：55.57 H：4.70 N：16.25

実施例116 （S）-N^2-[1-（4—フルオロフエニル）エチル]-N^4-

^{6}—_(ピラジン－２—ィル)_－４—_(１Ｈ—ピロール－３—ィル)_ピリジン－２，６—ジァミン__二塩酸塩

実施例１１５と同様の方法により、４_カルバモイルフエニルボロン酸の代わりに、１_（トリイソプロビルシリル）_１Ｈ_ピロール—３—ボロン酸を用いて、(Ｓ)-Ｎ^{2}-[１—(４—フルオロフェニル)エチル]—$_{N6}$-(ピラジン－２—ィル)－４—(１Ｈ—ピロール－３—ィル)ピリジン－２，６—ジァミンを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を橙色粉末として得た。

ＭＳ(ＥＳＩ)m/z ３７５(M+H)+

元素分析値 ($C_{21}H_{19}FN_6$'２ＨＣＩ+０．４$H_2$０として)

計算値(%) Ｃ:５５．４９ Ｈ:４．８３ Ｎ:１８．４９

実測値(%) Ｃ:５５．７０ Ｈ:４．８０ Ｎ:１８．１１

実施例１_１７ (Ｓ)-Ｎ^{2}-「１—(４—フルオロフェニル)_エチル'１-Ｎ^{6}_(ピラジン_２_ィル)_ピリジン－２，_６—ジァミン__二塩酸塩

工程１(Ｓ)—６—クロローＮ—[１—(４—フルオロフェニル)エチル]ピリジン_２—アミン

脱気したトルエン６ｍＩに、２，６—ジクロロピリジン３００ｍｇ、(Ｓ)-(-)-１-(４—フルオロフェニル)エチルァミン２９６ｍｇ、２-(ジーｔ—プチルホスフイノ)ビフエニル１１９ｍｇ、ナトリウムｔ—プトキシド４８７ｍｇ及び酢酸パラジウム４５ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、８５℃で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物２１０ｍｇを淡黄色油状物として得た。

工程２(Ｓ)-Ｎ^{2}-[１—(４—フルオロフェニル)エチル]—$_{N6}$—(ピラジン—２—ィル)ピリジン—２，６—ジァミン 二塩酸塩

脱気したトルエン４ｍＩに、(Ｓ)—６—クロローＮ—[１-(４—フルオロフェニル)エチル]ピリジン－２—アミン２０７ｍｇ、２—アミノピラ

ジン８６ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフイノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフエニル７９ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド１１１ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム４３ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で１時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１―（４―フルオロフェニル）エチル］－Ｎ^{6}－（ピラジン－２－イル）ピリジン－２，６―ジアミン２０２ｍｇを淡黄色粉末として得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物１２８ｍｇを淡橙色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３１０（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１－１８　（Ｓ）－Ｎ^{2}－「１－（４－フルオロフェニル）エチル］－６－（４―メチル－１Ｈ―イミダゾール－１－イル）－Ｎ^{4}－（ピラジン－２－イル）ピリジン―２，４－ジアミン　塩酸塩

工程１（Ｓ）―４―クロロ－Ｎ―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］－６－（４―メチル－１Ｈ―イミダゾール－１－イル）ピリミジン－２―アミン

（Ｓ）－４，６―ジクロロ－Ｎ―［１－（４―フルオロフェニル）エチル］ピリミジン－２―アミン２００ｍｇと４－メチルイミダゾール６３ｍｇをＮ，Ｎ―ジメチルホルムアミド２ｍｌに溶解し、炭酸カリウム１９３ｍｇ加え、１００℃にて１７時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物６２ｍｇを白色固体として得た。

工程２　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１―（４―フルオロフェニル）エチル］―６―（４―メチル－１Ｈ―イミダゾール－１－イル）－Ｎ^{4}－（ピラジン－２－イル）ピリミジン－２，４―ジアミン　塩酸塩

脱気したトルエン２ｍｌに、（Ｓ）―４―クロロ－Ｎ―［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－６－（４―メチル―１Ｈ―イミダゾィル―１―イル）ピリミジン－２―アミン６０ｍｇ、２－アミノピラジン１９ｍｇ、２－

ジシクロヘキシルホスフィノー2' ,4' ,6' —トリイソプロピルビフエニル17mg、ナトリウムt—プトキシド35mg及びトリス (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム9mgを順次添加し、アルゴン雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 (S)-N2-[1-(4—フルオロフェニル)エチル]_6_(4—メチルー1H—イミダゾール_1_イル)_N4_(ピラジン_2_イル)ピリミジン_2,4—ジアミン69mgを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物48mgを淡黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 391 (M+H)+

実施例119 (S)-N2-「1—(4_フルオロフェニル)エチル'1-4-(4—メトキシフエニル)_N6_(ピラジン_2_イル)_ピリジンー2,_6—ジアミン_塩酸塩

実施例37と同様の方法により、4_ヨード_1_イソプロピル—1H_ピラゾールの代わりに、4_プロモアニソールを用い、 (S)-N2-[1-(4—フルオロフェニル)エチル]_4_(4—メトキシフエニル)_N6_(ピラジン_2_イル)ピリジン_2,6—ジアミンを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 416 (M+H)+

元素分析値 ($C_{24}H_{22}FN_50\cdot HCl+1.5H_20$として)

計算値 (%) C:60.19 H:5.47 N:14.62

実測値 (%) C:60.37 H:5.08 N:14.71

実施例120 (S)-4-(4—フルオロフェニル)—Nえ—「1_(4—フルオロフェニル)エチル'1_N6_(ピラジン_2_イル)_ピリジンー2,_6—ジアミン_塩酸塩

実施例37と同様の方法により、4_ヨード_1_イソプロピル—1H_ピラゾールの代わりに、4_プロモフルオロベンゼンを用い、 (S)-4-

（４＿フルオロフェニル）＿Ｎ２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ６―（ピラジン―２―イル）ピリジン－２，６―ジアミンを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０４（Ｍ＋Ｈ）＋

[0101] 実施例１２１　（Ｓ）－Ｎ２－「１－（４＿フルオロフェニル）エチル］－４―メチル－Ｎ６＿（ピラジン＿２＿イル）ピリジン－２，６―ジアミン＿塩酸塩

工程１　（Ｓ）―６―クロロ－Ｎ―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］―４―メチルピリジン－２―アミン

脱気したＮ，Ｎ―ジメチルホルムアミド６ｍｌに、２，６―ジクロロ－４―ヨードピリジン５００ｍｇ、トリメチルボロキシン０．５１ｍｌ炭酸カリウム１．０ｇ及びテトラキス（トリフエニルホスフィン）パラジウム２０８ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１１０℃で３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、３３０ｍｇの淡黄色固体を得た。これを脱気したトルエン６ｍｌに溶解し、（Ｓ）－（－）－１－（４―フルオロフェニル）エチルアミン２５３ｍｇ、ビス［２―（ジフエニルホスフイノ）フエニル］エーテル１４７ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド２４４ｍｇ及び酢酸パラジウム４０ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、８０℃で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１００ｍｇを無色油状物として得た。

工程２　（Ｓ）－Ｎ２－［１―（４―フルオロフェニル）エチル］―４―メチル―Ｎ６―（ピラジン＿２＿イル）ピリジン＿２，６―ジアミン　塩酸塩

脱気したトルエン６ｍｌに、（Ｓ）―６―クロロ－Ｎ―［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿メチルピリジン＿２―アミン９５ｍｇ、２－

アミノビラジン４０ｍｇ、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'－トリイソプロピルビフエニル３４ｍｇ、ナトリウムｔ－ブトキシド４８ｍｇ及びトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム１９ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で１時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(Ｓ)－Ｎ2－[１－(４－フルオロフェニル)エチル]－４－メチル－Ｎ６－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２，６－ジアミン８５ｍｇを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物３８ｍｇを黄色粉末として得た。

ＭＳ(ＥＳＩ)ｍ/ｚ ３２４ (Ｍ＋Ｈ)＋

元素分析値 ($C_{18}H_{18}FN_5 \cdot HCl + 0.5H_2O$として)

計算値(%) Ｃ：５８．６２ Ｈ：５．４７ Ｎ：１８．９９

実測値(%) Ｃ：５８．８６ Ｈ：５．６８ Ｎ：１８．６１

実施例１２２ (Ｓ)－１－{２－「１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ１－６－(ピラジン－２－イルアミノ)ピリミジン－４－イル}－Ｎ－(メチルスルホニル)ピペリジン－４－カルボキサミド

アルゴン雰囲気下、(Ｓ)－１－{２－[１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ]－６－(ピラジン－２－イルアミノ)ピリミジン－４－イル}ピペリジン－４－カルボン酸(実施例８５)９２ｍｇをテトラヒドロフラン２ｍｌに溶解し、Ｎ，Ｎ'－カルボニルジイミダゾール４１ｍｇを加え、７０℃で１時間撹拌した。室温に冷却し、メタンスルホンアミド８０ｍｇと１，８－ジアザビシクロ[５，４，０]－７－ウンデセン６３μｌを加え、室温で４時間撹拌した。水で希釈した後、酢酸を加えｐＨ４にした。酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、標記化合物４２ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ(ＥＳＩ)ｍ/ｚ ５１５ (Ｍ＋Ｈ)＋

実施例１２３ (Ｓ)－Ｎ2－「１－(４－フルオロフェニル)エチル１－４－(フラン－３－イル)－Ｎ6－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２，６－ジアミン

実施例３７と同様の方法により、４＿ヨード＿１＿イソプロピル―１Ｈ＿ピラゾールの代わりに、３＿プロモフランを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　３７６（M+Ｈ）+

実施例１２４　（Ｓ）－Ｎ2－「1－（４＿フルオロフェニル）エチル'1－４－「４＿（メチルスルホニル）ピペラジン－１―イル'1－Ｎ6－（ピラジン－２＿イル）ピリジン―２，６―ジアミン＿塩酸塩

実施例３８と同様の方法により、（Ｓ）－Ｎ－（ピロリジン＿３＿イル）アセトアミドの代わりに、１＿メタンスルホニルピペラジンを用いて、また反応溶媒として１，４―ジオキサンを用い、（Ｓ）－Ｎ2－［１―（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿［４－（メチルスルホニル）ピペラジン―１―イル］―Ｎ6―（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４７２（M+Ｈ）+

実施例１２５　（Ｓ）＿１＿｛２＿「１＿（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ'1－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリジン＿４―イル｝－４－＿（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４―オール

実施例３８と同様の方法により、（Ｓ）－Ｎ－（ピロリジン＿３＿イル）アセトアミドの代わりに、２，２―ジメチル＿１，３―ジオキサ＿８―アザスピロ［４．５］デカンを用いて、また反応溶媒として１，４＿ジオキサンを用い、（Ｓ）―４―（２，２―ジメチル－１，３―ジオキサ－８―アザスピロ［４．５］デカン＿８＿イル）＿Ｎ2＿［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ6＿（ピラジン＿２＿イル）ピリジン＿２，６―ジアミンを得た。このうち４６ｍｇを、クロロホルム１ｍｌに溶解し、０℃にて５０％トリフルオロ酢酸水溶液０．５ｍｌを加えて攪拌した。減圧下、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物２１ｍｇを褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４３９（M+Ｈ）+

実施例１２６　（Ｓ）－４－｛２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリジン－４－イル｝ベンゼンスルホンアミド

実施例３７と同様の方法により、４－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾールの代わりに、４－ブロモベンゼンスルホンアミドを用い、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６５（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１２７　（Ｓ）－Ｎ[2]－「１－（４－フルオロフェニル）エチル」－４－メトキシ－Ｎ[6]－（ピラジン－２－イル）ピリジン－２，６－ジアミン

実施例４と同様の方法により、２，６－ジクロロ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジンの代わりに、２，６－ジクロロ－４－メトキシピリジン（ＷＯ２００７／２１７１ＯＡ１に準じて合成）を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３４０（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１２８　４－｛２－「（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリジン－４－イル｝－１－チア－６[6]，４－ジアゾニアスピロ［５．５］ウンデカン－１，１－ジオン

実施例３８と同様の方法により、（Ｓ）－Ｎ－（ピロリジン－３－イル）アセトアミドの代わりに、チオモルホリン－１，１－ジオキシドを用いて、また反応溶媒としてジオキサンを用い、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４４３（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１２９　（Ｓ）－１－｛２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリジン－４－イル｝－４－ピペリジノール

実施例３８と同様の方法により、（Ｓ）－Ｎ－（ピロリジン－３－イル）アセトアミドの代わりに、４－ヒドロキシピペリジンを用いて、また反応溶媒として１，４－ジオキサンを用い、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４０９（M+Ｈ）+

実施例１３０ (Ｓ)_１_(４_{２_「１_(４_フルオロフェニル)_エチルアミノ}-６-(ピラジン_２_イルアミノ)ピリジン_４―イル}_-１，４_ジアゼパン－１_イル)エタノン

実施例３８と同様の方法により、(Ｓ)-Ｎ-(ピロリジン_３_イル)アセトアミドの代わりに、Ｎ―アセチルホモピペラジンを用いて、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４５０（M+Ｈ）+

[0102] 実施例１３１ (Ｓ)-Ｎ[2]-「１－(４_フルオロフェニル)エチル}-Ｎ[6]_(ピラジン_２_イル)_Ｎ[4]_(ピリミジン_２_イル)ピリジン_２，４．６_トリアミン

実施例３８と同様の方法により、(Ｓ)-Ｎ-(ピロリジン_３_イル)アセトアミドの代わりに、２_アミノピリミジンを用いて、また反応溶媒としてし ４_ジオキサンを用い、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４０３（M+Ｈ）+

実施例１３２ (Ｓ)_Ｎえ―_「１－(４_フルオロフェニル)エチル}-Ｎ[6]_(ピラジン_２_イル)_Ｎ[4]_(ピリジン－２_イル)ピリジン－２，４．６_トリアミン

実施例３８と同様の方法により、(Ｓ)-Ｎ-(ピロリジン_３_イル)アセトアミドの代わりに、２_アミノピリジンを用いて、また反応溶媒として１，４_ジオキサンを用い、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４０２（M+Ｈ）+

実施例１３３ Ｎ[2]-「(Ｓ)-１-(４_フルオロフェニル)エチル}-Ｎ[6]_(ピラジン_２_イル)_４_(１，４―ジオキサ－８_アザスピロ_「４．５]デカン_８_イル)ピリジン－２，６―ジアミン

実施例３８と同様の方法により、(Ｓ)-Ｎ-(ピロリジン_３_イル)アセトアミドの代わりに、１，４―ジオキサ―８_アザスピロ[４．５]デカンを用いて、また反応溶媒として１，４_ジオキサンを用い、標記化合物

を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z ４５１（M＋Ｈ）＋

実施例１３４　（Ｓ）_２_「1_（４_フルオロフェニル）エチルアミノ]－６－（ピラジン_２_イルアミノ）イソニコチン酸メチルエステル

工程１　（Ｓ）―２―クロロ－６―［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］イソニコチン酸メチルエステル

脱気した１，４_ジオキサン１００ｍＩに、２，６―ジクロロイソニコチン酸メチルエステル８．３ｇ、（Ｓ）-（-）-（４―フルオロ－１_フエニル）エチルアミン６．１ｍし 炭酸セシウム２０．５ｇ、（±）―２，２'―ビス（ジフエニルホスフイノ）_１，１'―ビナフチル２．１ｇ及び酢酸パラジウム５０５ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、７０℃で７時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物４．４ｇを淡黄色粉末として得た。

工程２　（Ｓ）―２―［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６-（ピラジン－２―イルアミノ）イソニコチン酸メチルエステル

脱気したトルエン１ＯＯｍＩに、（S）―２―クロロ－６―［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］イソニコチン酸メチルエステル４．４ｇ、２―アミノピラジン１．３ｇ、２―ジシクロヘキシルホスフイノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフエニル２．６７ｇ、リン酸三カリウム５．０ｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム１．２８ｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で２４時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物４．９ｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z ３６８（M＋Ｈ）＋

実施例１３５　（Ｓ）_４_{２_「1_（４_フルオロフェニル）エチルアミノ]－６－（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン_４―イル}－Ｎ―メチルベンゼンスルホンアミド　塩酸塩

実施例１０と同様の方法により、４＿（メチルスルホニル）フヱニルボロン酸の代わりに、４＿（Ｎ—メチルスルファモイル）フエニルボロン酸ピナコールエステルを用いて、(Ｓ)－４－｛２－［１－（４—フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン－４＿イル｝＿Ｎ＿メチルベンゼンスルホンアミドを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４８０（Ｍ＋Ｈ）＋

元素分析値　($C_{23}H_{22}FN_7O_2S \cdot HCl + 0.2H_2O$として)

計算値(%)　Ｃ：５３．１７　Ｈ：４．５４　Ｎ：１８．８７

実測値(%)　Ｃ：５２．９８　Ｈ：４．３４　Ｎ：１８．８４

実施例１３６　(Ｓ)－N^2－「１＿（４—フルオロフェニル）エチル」－４－（４—メチル＿１Ｈ—イミダゾール＿１＿イル）＿N^6＿（ピラジン＿２＿イル）ピリジン—２，６—ジアミン二塩酸塩

２，６—ジクロロ－４—（４，４，５，５，—テトラメチル－１，３，２—ジオキサボラン＿２＿イル）ピリジン１．１０ｇ、４＿メチルイミダゾール１６４ｍｇ、トリエチルアミン０．５６ｍｌ及びピリジン０．３２ｍｌを塩化メチレン４ｍｌに溶解し、酢酸銅５４５ｍｇを加え、室温にて２４時間撹拌した。反応液を水で希釈した後、クロロホルムと濃アンモニア水を加え、分液した。水層に対しさらにクロロホルムで抽出操作を行い、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、２，６—ジクロロ－４－（４—メチル＿１Ｈ—イミダゾール＿１＿イル）ピリジン１１７ｍｇ得た。続いて、実施例４工程２、３と同様の方法により、２，６—ジクロロ＿４－（１＿メチル＿１Ｈ—ピラゾール－４＿イル）ピリジンの代わりに、２，６—ジクロロ—４＿（４—メチル＿１Ｈ—イミダゾール＿１＿イル）ピリジンを用い、(Ｓ)－N^2－［１－（４—フルオロフェニル）エチル］＿４＿（４＿メチル＿１Ｈ—イミダゾール＿１＿イル）＿N^6＿（ピラジン—２—イル）ピリジン＿２，６—ジアミンを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記

化合物を黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z ３９０（M＋Ｈ）＋

実施例１３７　(Ｓ)－Ｎ2－「1－(4－フルオロフェニル)エチル1－Ｎ4，Ｎ6—ジ(ピラジン－２－イル)ピリジン－2，4，6－トリアミン

実施例３８と同様の方法により、(S)－Ｎ－(ピロリジン－３－イル)アセトアミドの代わりに、２－アミノピラジンを用いて、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z ４０３（M＋Ｈ）＋

実施例１３８　(Ｓ)－４－(シクロプロピルメトキシ)－Ｎえー「1－(4—フルオロフェニル)エチル，－Ｎ6－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２，6—ジアミン

工程１　２，6—ジクロロ－4－(シクロプロピルメトキシ)ピリジン

シクロプロピルカルビノール１０９mgを〜，Ｎ—ジメチルホルムアミド２ｍＩに溶解し、氷水冷下、６０％水素化ナトリウム６０ｍｇを加え、室温で２０分撹拌した。２，４，６—トリクロロピリジン４００ｍｇを加え、室温で３０分撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１３３ｍｇを無色油状物として得た。

工程２（Ｓ）—6—クロロ－4—(シクロプロピルメトキシ)－Ｎ—[1－(4—フルオロフェニル)エチル]ピリジン－２—アミン

脱気したトルエン２ｍＩに、２，6—ジクロロ－4—(シクロプロピルメトキシ)ピリジン１３０ｍｇ、(Ｓ)－(－)－1－(4—フルオロフェニル)エチルアミン９２ｍｇ、2－(ジ－t—ブチルホスフィノ)ビフェニル３６ｍｇ、ナトリウムt—ブトキシド１４４ｍｇ及び酢酸パラジウム１４ｍ９を順次添加し、アルゴン雰囲気下、８０℃で１５分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーで精製し、標記化合物１２２ｍｇを無色油状物として得た。

工程３（Ｓ）―４―（シクロプロピルメトキシ）－Ｎ２－［１―（４―フルオロフエニル）エチル］－Ｎ６－（ピラジン－２－イル）ピリジン－２，６―ジアミン

脱気した１，４－ジオキサン２ｍｌに、(Ｓ)－６－クロロ－４－（シクロプロピルメトキシ）－Ｎ－［１-（４―フルオロフェニル）エチル］ピリジン－２―アミン１１２ｍｇ、２－アミノピラジン４３ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフィノー２'，４'，６'―トリイソプロピルビフエニル６７ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド５１ｍｇ及びトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム３６ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で１．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１０３ｍｇを褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ　３８０（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１３９　(Ｓ)－Ｎ２－［１－(４－フルオロフェニル)エチル]－Ｎ２－メチル－４－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－Ｎ６－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２，６―ジアミン－塩酸塩

工程１　（Ｓ）―６―クロロ－Ｎ―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］－Ｎ－メチル－４－（１－メチル－１Ｈ―ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

（Ｓ）－６－クロロ－Ｎ―［１-（４―フルオロフェニル）エチル］－４-（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２―アミン９２ｍｇをテトラヒドロフラン１．５ｍｌに溶解し、６０％水素化ナトリウム１７ｍｇを加え、室温で１０分撹拌した。ヨウ化メチル２６μｌを加え、マイクロウェーブにて１００℃で５分反応した。６０％水素化ナトリウム８ｍｇ及びヨウ化メチル２６μｌを追加して、１３０℃で１０分攪拌し、さらに、６０％水素化ナトリウム１７ｍｇ及びヨウ化メチル２６μｌを追加して、１

３０℃で１０分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトダラフィーで精製し、標記化合物６２ｍｇを淡黄色油状物として得た。

工程２（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１―（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ$_{2}$―メチル＿４＿（１＿メチル＿１Ｈ＿ピラゾール－４＿イル）＿Ｎ$_{6}$＿（ピラジン－２＿イル）ピリジン＿２，６―ジアミン　塩酸塩

脱気したトルエン２ｍｌに、（Ｓ）―６―クロロ－Ｎ―［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ＿メチル＿４＿（１―メチル－１Ｈ―ピラゾール－４＿イル）ピリジン－２＿アミン６０ｍｇ、２＿アミノピラジン１８ｍｇ、２＿ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフェニル１６ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド２４ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム９ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で１時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、（Ｓ）－Ｎ２－［１―（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^{2}＿メチル＿４＿（１―メチル―１$_{1-1}$＿ピラゾール＿４＿イル）－Ｎ^{6}―（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン６０ｍｇを淡黄色油状物として得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物２９ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ　４０４（Ｍ＋Ｈ）＋

元素分析値　（$C_{22}H_{22}FN_{7}$'ＨＣＩ＋２．２H_{2}０として）

計算値（％）　Ｃ：５５．１０　Ｈ：５．７６　Ｎ：２０．４５

実測値（％）　Ｃ：５５．２７　Ｈ：５．４４　Ｎ：２０．０９

実施例１４０　（Ｓ）＿＿｛２＿＿「１＿＿（４―フルオロフェニル）エチルアミノ｝－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリジン＿４―イル｝メタノール

（Ｓ）－２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン－２―イルアミノ）イソニコチン酸メチルエステル１００ｍｇをテトラヒドロフラン１ｍｌに溶解し、水素化リチウムアルミニウム２０ｍｇを少

しずつ加え、室温で6時間撹拌した。テトラヒドロフランで希釈した後、0℃に冷却し、水25μl及び2N水酸化ナトリウム水溶液25μl、さらに水75μlを加え、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物60mgを淡黄色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 340(M+H)+

[0103] 実施例141 (S)-2-[1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン-2-イルアミノ)イソニコチン酸

(S)-2-[1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン-2-イルアミノ)イソニコチン酸メチルエステル(実施例134)500mgにメタノール5mlを加え、続いて2N水酸化ナトリウム水溶液2.7mlを加え、室温で6時間撹拌した。酢酸エチルと水で希釈し、水層に対し抽出操作を行った後、2N塩酸を加えた。析出した固体をろ取し、減圧乾燥して、標記化合物160mgを白色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 354(M+H)+

実施例142 (S)-N2-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(2-メトキシエトキシ)-N6-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2,6-ジアミン塩酸塩

実施例12と同様の方法により、エチレングリコールの代わりに、2-メトキシエタノールを用いて、(S)-N2-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(2-メトキシエトキシ)-N6-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2,6-ジアミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 384(M+H)+

実施例143 (S)-2-[1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリミジン-4-カルボニトリル

(S)-6-クロロ-N2-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-N4-(ピラジン-2-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(実施例9)50

Ｏｍｇ、シアン化亜鉛１９７ｍｇ、２－ジシクロヘキシルホスフイノ－2'，6'－ジメトキシビフエニル６６ｍｇ及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム６６ｍｇにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド/水(９９／１)の混合溶液を加え、アルゴンを3分間バプリングした後、マイクロウェーブにて１５０℃、１５分撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物３２３ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/z ３３６（M+H）+

実施例１４４ (S)-2-「1-(4-フルオロフエニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン-2-イルアミノ)イソニコチノニトリル

実施例１４３と同様の方法により、(S)-6-クロロ-N2-[1-(4-フルオロフエニル)エチル]-N4-(ピラジン-2-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(実施例９)の代わりに、(S)-4-クロロ-N2-[1-(4-フルオロフエニル)エチル]-N6-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2,6-ジアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/z ３３５（M+H）+

実施例１４５ (S)-2-「1-(4-フルオロフエニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン-2-イルアミノ)イソニコチンアミド

メチル(S)-2-[1-(4-フルオロフエニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン-2-イルアミノ)イソニコチン酸(実施例１３４)５００ｍｇに、７Ｎアンモニア/メタノール溶液１５ｍＩを加え封管した後、１００℃にて3日撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物３１Ｏｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/z ３５３（M+H）+

実施例１４６ (S)-N2-「1-(4-フルオロフエニル)エチル]-6-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N4-[ピラジン-2-イ

ル）ピリミジン_２，４―ジアミン塩酸塩

（Ｓ）－２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン―４_カルボニトリル（実施例１４３）１５０ｍｇを無水エタノール５ｍＩに溶解し、ヒドロキシアミン塩酸塩１５６ｍｇ及びトリエチルアミン３０９μＩを加え、２時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色アモルファス１４０ｍｇを得た。これにオルトギ酸トリエチル５ｍＩ及びｐ_トシル酸７ｍｇを加え、６０℃で４時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、（Ｓ）－Ｎ2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］_６_（１，２，４―オキサジアゾール－３―イル）－Ｎ4―（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン１４１ｍｇを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物６７ｍｇを黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３７９（Ｍ＋Ｈ）＋

元素分析値 （$C_{18}H_{15}FN_8O$・ＨＣＩとして）

計算値（%） Ｃ：５２．１２ Ｈ：３．８９ Ｎ：２７．０１

実測値（%） Ｃ：５２．３３ Ｈ：３．９７ Ｎ：２６．９０

実施例１４７ （Ｓ）－Ｎ2－「１_（４―フルオロフェニル）エチル」－４_（１，２，４_オキサジアゾール―３_イル）_Ｎ6_（ピラジン―２―イル）ピリジン―２，６―ジアミン塩酸塩

実施例１４６と同様の方法により、（Ｓ）－２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン－４_カルボニトリルの代わりに、（Ｓ）－２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）イソニコチノニト

リルを用いて、 (S)-N2-[1-(4—フルオロフェニル)エチル]-4-(1,2,4-オキサジアゾール—3-イル)-N6-(ピラジン—2—イル)ピリジン-2,6—ジアミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 378(M+H)+

実施例148 (S)-2-「1-(4-フルオロフエニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン-2-イルアミノ)ニコチン酸メチル

工程1 (S)—6—クロロ—2—[1—(4—フルオロフエニル)エチルアミノ]ニコチン酸メチル

2,6—ジクロロニコチン酸メチルエステル5.0gをN,N—ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、(S)-(-)-1-(4—フルオロフェニル)エチルアミン4.39g、N,N—ジイソプロピルエチルアミン6.27g及び4—ジメチルアミノピリジン150mg加え、60℃にて24時間撹拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物2.83gを白色粉末として得た。

工程2 (S)—2—[1—(4—フルオロフエニル)エチルアミノ]—6—(ピラジン-2-イルアミノ)ニコチン酸メチル

脱気した1,4—ジオキサン15mlに、(S)—6—クロロ—2—[1-(4—フルオロフエニル)エチルアミノ]ニコチン酸メチル2.83g、2—アミノピラジン870mg、2—ジシクロヘキシルホスフイノー2',4',6'—トリイソプロピルビフエニル1.06g、リン酸三カリウム4.09g及びトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム475mgを順次添加し、アルゴン雰囲気下、100℃で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物3.14gを橙色粉末と

して得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３６８（M+Ｈ）+

実施例１４９ (Ｓ)-２-「1-(４-フルオロフェニル)エチルアミノ]-Ｎ,Ｎ—ジメチル－６-(ピラジン-２-イルアミノ)イソニコチンアミド

（Ｓ）-２-［1-（４—フルオロフェニル）エチルアミノ]-６-（ピラジン-２-イルアミノ）イソニコチン酸 (実施例１４１）７０ｍｇをＮ,Ｎ—ジメチルホルムアミド0．５ｍｌに溶解し、ジメチルアミン塩酸塩８１ｍｇ、１-エチル-３-（３—ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩３７ｍｇ、１—ヒドロキシ—７—アザベンゾトリアゾール３２ｍｇ、Ｎ,Ｎ—ジイソプロピルエチルアミン0．１８ｍｌを加え、室温で４時間撹拌した。酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物４５ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３８１（M+Ｈ）+

実施例１５０ (Ｓ)-Ｎ-「2-(ジメチルアミノ)エチル,-２-「1-(４—フルオロフェニル)エチルアミノ]-６-(ピラジン-２-イルアミノ)イソニコチンアミド

実施例１４９と同様の方法により、ジメチルアミン塩酸塩の代わりに、Ｎ,Ｎ—ジメチルエチレンジアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４２４（M+Ｈ）+

[0104] 実施例１５１ (Ｓ)-Ｎ-ｔ—ブチル-２-「1-(４-フルオロフェニル)エチルアミノ]-６-(ピラジン-２-イルアミノ)イソニコチンアミド

実施例１４９と同様の方法により、ジメチルアミン塩酸塩の代わりに、ｔ—ブチルアミンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４０９（M+Ｈ）+

実施例１５２ （Ｓ）－Ｎ－エチル－２－｢1－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ'l－６－（ピラジン－２－ィルアミノ）イソニコチンアミド

（Ｓ）-２-［1-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－ィルアミノ）ィソニコチン酸 (実施例１４１）４５０ｍｇ、Ｎ，Ｎ―ジイソプロピルエチルアミン2．２ｍｌのＮ，Ｎ―ジメチルホルムアミド溶液に、１Ｈ―ベンゾトリアゾール－１―ィルオキシトリピロリジノホスホニゥムヘキサフルオロホスファート1．３２ヨを加ぇ１５分撹拌した。エチルアミン塩酸塩５２Ｏｍｇを加え、２日間撹拌した。酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物３９０ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３８１（M+Ｈ）+

実施例１５３ （Ｓ）－｛２－｢1－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ'l－６－（ピラジン－２－ィルアミノ）ピリジン－４―ィル｝－｢4－（メタンスルホニル）ピペラジン－１―ィル'l－メタノン

実施例１５２と同様の方法により、エチルアミン塩酸塩の代わりに、１－メタンスルホニルビペラジンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ５００（M+Ｈ）+

実施例１５４ （Ｓ）－｛２－｢1－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ'l－６－（ピラジン－２－ィルアミノ）ピリジン－４―ィル｝－（ピロリジン－１－ィル）メタノン

実施例１５３の副生成物として、（S）-｛2-［1-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－ィルアミノ）ピリジン－４―ィル｝（ピロリジン－１－ィル）メタノンを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４０７（M+Ｈ）+

実施例１５５ （Ｓ）－２－｢1－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］-Ｎ－イソプロピル－６-（ピラジン－２－ィルアミノ）－ィソニコチンア

ミド

実施例１４９と同様の方法により、ジメチルアミン塩酸塩の代わりに、イソプロピルアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３９５（M＋Ｈ）＋

実施例１５６ (Ｓ)－１－{２－「(Ｓ)－１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ]－６－(ピラジン－２－イルアミノ)ピリミジン－４－イル}アゼチジン－２－カルボキサミド

実施例１と同様の方法により、ピペラジン－２－オンの代わりに、(Ｓ)－アゼチジン－２－カルボキサミド(Ｃｈｅｍ．Ｐｈｒａｍ．Ｂｕｉに，１９９８，７８７－７９６に準じて合成)を用い、また工程２において反応溶媒として１，４－ジオキサンを用い、標記化合物を褐色粉末としてとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４０９（M＋Ｈ）＋

実施例１５７ (Ｓ)－N^2－「１－(４－フルオロフェニル)エチル]－N^6－(ピラジン－２－イル)－４－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ)ピリジン－２，６－ジアミン塩酸塩

実施例１３８と同様の方法により、シクロプロピルカルビノールの代わりに、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オールを用い、(Ｓ)－N^2－[１－(４－フルオロフェニル)エチル]－N^6－(ピラジン－２－イル)－４－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ)ピリジン－２，６－ジアミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４１０（M＋Ｈ）＋

実施例１５８ (Ｓ)－１－{２－「１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ]－６－(ピラジン－２－イルアミノ)ピリミジン－４－イル}アゼチジン－３－カルボキサミド

実施例１と同様の方法により、ピペラジン－２－オンの代わりに、３－アゼチジンカルボキサミドを用い、また工程２において反応溶媒として１，４

—ジオキサンを用い、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４０９（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１５９　（Ｓ）－２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ」－Ｎ－（２—ヒドロキシエチル）－６—（ピラジン－２—イルアミノ）イソニコチンアミド

実施例１４９と同様の方法により、ジメチルアミン塩酸塩の代わりに、２—ヒドロキシエチルアミンを用い、標記化合物を赤褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３９７（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１６０　（Ｓ）－２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ」－Ｎ－メチル－６－（ピラジン－２－イルアミノ）イソニコチンアミド

実施例１４９と同様の方法により、ジメチルアミン塩酸塩の代わりに、メチルアミン塩酸塩を用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ３６７（Ｍ＋Ｈ）＋

[0105] 実施例１６１　（Ｓ）－｛２－「１－（４—フルオロフェニル）エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリジン－４—イル｝（モルホリノ）メタノン

実施例１４９と同様の方法により、ジメチルアミン塩酸塩の代わりに、モルホリンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４２３（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１６２　（Ｓ）－Ｎ—ベンジル—２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）イソニコチンアミド　塩酸塩

実施例１５２と同様の方法により、エチルアミン塩酸塩の代わりに、ベンジルアミンを用い、（Ｓ）—Ｎ—ベンジル－２－[１－（４—フルオロフェニル）エチルアミノ]－６－（ピラジン－２－イルアミノ）イソニコチンアミドを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４４３（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１６３　(Ｓ)－Ｎ－シクロプロピル－２－「１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ]－６－(ピラジン－２－イルアミノ)イソニコチンアミド

実施例１４９と同様の方法により、ジメチルアミン塩酸塩の代わりに、シクロプロピルアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　３９３（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１６４　(Ｓ)－{２－「１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ]－６－(ピラジン－２－イルアミノ)ピリジン－４－イル})－(４－メチルピペラジン－１－イル)メタノン　塩酸塩

実施例１５２と同様の方法により、エチルアミン塩酸塩の代わりに、１－メチルピペラジンを用い、(Ｓ)－{２－[１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ]－６－(ピラジン－２－イルアミノ)ピリジン－４－イル})(４－メチルピペラジン－１－イル)メタノンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４３６（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１６５　(Ｓ)－２－「１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ]－Ｎ－(２－メトキシエチル)－６－(ピラジン－２－イルアミノ)イソニコチンアミド

実施例１５２と同様の方法により、エチルアミン塩酸塩の代わりに、メトキシエチルアミンを用い、標記化合物を黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４１１（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１６６　(Ｓ)－２－「１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ]－Ｎ－プロピル－６－(ピラジン－２－イルアミノ)イソニコチンアミド

実施例１５２と同様の方法により、エチルアミン塩酸塩の代わりに、１－プロピルアミンを用い、標記化合物を桃色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　３９５（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１６７　(Ｓ)－Ｎ－シクロプロピルメチル－２－「１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ]－６－(ピラジン－２－イルアミノ)イソニ

コチンアミド

実施例１５２と同様の方法により、エチルアミン塩酸塩の代わりに、シクロプロピルメチルアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４０７（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１６８　（Ｓ）－Ｎ－シクロプチル－２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）イソニコチンアミド

実施例１５２と同様の方法により、エチルアミン塩酸塩の代わりに、シクロプチルアミンを用い、標記化合物を赤褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４０７（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１６９　（Ｓ）－Ｎ－プチル－２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）イソニコチンアミド

実施例１５２と同様の方法により、エチルアミン塩酸塩の代わりに、ｎ－プチルアミンを用い、標記化合物を黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４０９（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１７０　（Ｓ）－２－「１－（４－フルオロフエニル）エチルアミノ」－Ｎ－イソプチル－６－（ピラジン－２－イルアミノ）イソニコチンアミド

実施例１５２と同様の方法により、エチルアミン塩酸塩の代わりに、イソプチルアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４０９（Ｍ＋Ｈ）＋

[0106] 実施例１７１　（Ｓ）－２－「１－（４－フルオロフエニル）エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（２，２，２，―トリフルオロエチル）イソニコチンアミド

実施例１５２と同様の方法により、エチルアミン塩酸塩の代わりに、２，２，２，―トリフルオロエチルアミンを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４３５（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１７２　（Ｓ）－２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ニコチンアミド

実施例１５２と同様の方法により、エチルアミン塩酸塩の代わりに、３－ヒドロキシプロピルアミンを用い、標記化合物を黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１１（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１７３　（Ｓ）－Ｎ－（２－エトキシエチル）－２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ニコチンアミド

実施例１５２と同様の方法により、エチルアミン塩酸塩の代わりに、２－エトキシエチルアミンを用い、標記化合物を黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２５（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１７４　（Ｓ）－１－｛２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝－Ｎ－メチルアゼチジン－３－カルボキサミド

工程１　１－ベンズヒドリル－Ｎ－メチルアゼチジン－３－カルボキサミド

１－ベンズヒドリルアゼチジン－３－カルボン酸４００ｍｇ（ＷＯ２００５／４９６０２に準じて合成）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド４ｍｌに溶解し、トリエチルアミン６８３ｍｇ、メチルアミン塩酸塩１２２ｍｇ、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール３０４ｍｇ及び１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩４３１ｍｇを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１５８ｍｇを得た。

工程２　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝－Ｎ－メチルアゼチジン－３－カルボキサミド

１―ベンズヒドリル－Ｎ＿メチルアゼチジン－３＿カルボキサミド１５０ｍｇをメタノール６ｍｌに溶解し、４Ｎ塩酸/酢酸エチル溶液５３５从ｌ及び２０％水酸化パラジウム１５０ｍｇを加え、室温、４気圧で終夜水素添加した。水酸化パラジウムをろ別し、減圧下、溶媒を留去後、淡黄色油状物１５０ｍｇを得た。このうち８１ｍｇを、脱気した１，４―ジオキサン５ｍｌに溶解し、トリエチルアミン８１ｍｇ、(Ｓ)―６―クロロ－$_{N\,2}$－[１―(４＿フルオロフエニル)エチル]＿N^4＿(ピラジン＿２＿イル)ピリミジン-２，４―ジアミン１８４ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフイノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフエニル５１ｍｇ、ナトリウムｔ＿ブトキシド１０３ｍｇ及びトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム５５ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、９０℃で３．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(Ｓ)―１―{２-[１―(４＿フルオロフエニル)エチルアミノ]＿６＿(ピラジン＿２＿イルアミノ)ピリミジン＿４―イル}＿Ｎ＿メチルアゼチジン―３＿カルボキサミド２４ｍｇを黄色粉末として得た。

ＭＳ(ＥＳＩ)ｍ/ｚ　４２３(Ｍ+Ｈ)+

実施例１７５　(Ｓ)＿Ｎえ―「１－(４＿フルオロフエニル)エチル'１-４-(メトキシメチル)＿N^6＿(ピラジン＿２＿イル)ピリジン－２，６―ジアミン

(Ｓ)-{２-[１-(４―フルオロフエニル)エチルアミノ]＿６＿(ピラジン＿２＿イルアミノ)ピリジン＿４―イル}メタノール(実施例１４０)２０ｍｇを塩化メチレンに溶解し、氷冷下、四臭化炭素５９ｍｇ及びトリフエニルホスフィン４７ｍｇを加え、３０分撹拌した。続いて９．８Ｍナトリウムメトキシド/メタノール溶液９０μｌを加え、さらに終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシゥムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲル

カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物７ｍｇを黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　３５４（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１７６　(Ｓ)－１－{２－「１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル}－Ｎ，Ｎ－ジメチルアゼチジン－３－カルボキサミド

実施例１７４と同様の方法により、メチルアミン塩酸塩の代わりに、ジメチルアミン塩酸塩を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４３７（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１７７　(Ｓ)－Ｎ－(１－{２－「１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル}アゼチジン－３－イル)メタンスルホンアミド

１－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－アミノアゼチジン１００ｍｇを塩化メチレン５ｍｌに溶解し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン２２５ｍｇを加えた。続いて、氷水冷下にて、メタンスルホニルクロライド１００ｍｇを加え、室温に昇温し、終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈した後、５％クエン酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、無色油状物１９９ｍｇを得た。これを塩化メチレン２．５ｍｌに溶解し、トリフルオロ酢酸１ｍｌを加え、室温にて終夜撹拌した。減圧下、溶媒を留去して、黄色油状物を得た。これを脱気した１，４－ジオキサン６ｍｌに溶解し、(Ｓ)－６－クロロ－Ｎ２－[１－（４－フルオロフェニル）エチル]－Ｎ４－（ピラジン－２－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン２００ｍｇ、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'－トリイソプロピルビフェニル５５ｍｇ、ナトリウムｔ－ブトキシド１１１ｍｇ、トリエチルアミン２９４ｍｇ及びトリス(ジベンジリデンアセトン)（クロロホルム）ジパラジウム６０ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、９０℃で３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得ら

れた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１２ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ　４５９（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１７８　（Ｓ）－１－｛２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝アゼチジン－３－カルボニトリル

１－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－シアノアゼチジン２１６ｍｇを塩化メチレン２．５ｍｌに溶解し、トリフルオロ酢酸１ｍｌを加え、室温で終夜撹拌した。減圧下、溶媒を濃縮し、茶淡色油状物を得た。これを脱気した１，４－ジオキサン４ｍｌに溶解し、トリエチルアミン３０２ｍｇ、（Ｓ）－６－クロロ－Ｎ２－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－Ｎ４－（ピラジン－２－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン２０５ｍｇ、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'－トリイソプロピルビフェニル５７ｍｇ、ナトリウムｔ－ブトキシド２２９ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム６２ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、９０℃で３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物５８ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ　３９１（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１７９　２－（４－フルオロフェニル）－２－「４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリジン－２－イルアミノ］エタノール

工程１　４－（４－フルオロフェニル）オキサゾリジン－２－オン

２－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）エタン－１－オール６００ｍｇ及び炭酸カリウム８０ｍｇを炭酸ジエチル９１４ｍｇに懸濁させ、１３０℃で２．５時間攪拌し、さらに１００℃にて２．５時間攪拌し、生成するエタノールを除いた。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次

洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、標記化合物６１０ｍｇを淡黄色油状物として得た。

工程２　３－［６―クロロ―４―（１―メチル―１Ｈ_ピラゾール―４―イル）ピリジン―２_イル］_４_（４―フルオロフェニル）オキサゾリジン－２―オン

脱気した１，４_ジオキサン１０ｍｌに、２，６―ジクロロ―４―（１―メチル_１Ｈ_ピラゾール―４_イル）ピリジン３７９ｍｇ、４－（４―フルオロフェニル）オキサゾリジン_２―オン３００ｍｇ、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１９２ｍｇ、リン酸三カリウム７０５ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム１７２ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、９０℃で５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物２１２ｍｇを黄色粉末として得た。

工程３　２－（４―フルオロフェニル）－２―［４―（１―メチル―１Ｈ―ピラゾール―４―イル）－６―（ピラジン―２_イルアミノ）ピリジン―２―イルアミノ］エタノール

脱気した１，４―ジオキサン２．５ｍｌに、３_［６―クロロ―４―（１―メチル_１Ｈ_ピラゾール―４_イル）ピリジン―２_イル］_４_（４―フルオロフェニル）オキサゾリジン_２―オン８０ｍｇ、２_アミノピラジン２０ｍｇ、２_ジシクロヘキシルホスフィノ―２'，４'，６'―トリイソプロピルビフェニル２０ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド４１ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム２２ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、９０℃で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物３４ｍｇを白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４０６（M+Ｈ）+

実施例１８０　(Ｓ)_Ｎ—エチル—１_{２_「１_(４_フルオロフェニル)エチルアミノ'１-６-(ピラジン_２_イルアミノ)ピリミジン_４—イル}_アゼチジン_３_カルボキサミド

実施例１７４と同様の方法により、メチルアミン塩酸塩の代わりに、エチルアミン塩酸塩を用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４３７（M+Ｈ）+

[0107] 実施例１８１　(Ｓ)-Ｎ,Ｎ—ジエチル—１_{２_「１_(４_フルオロフェニル)エチルアミノ'１-６-(ピラジン_２_イルアミノ)ピリミジン—４—イル}_アゼチジン—３_カルボキサミド

実施例１７４と同様の方法により、メチルアミン塩酸塩の代わりに、ジエチルアミンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４６５（M+Ｈ）+

実施例１８２　(Ｓ)_１_{２_「１_(４_フルオロフェニル)エチルアミノ'１-６-(ピラジン_２_イルアミノ)ピリジン_４—イル}_エタノン　織　塩

工程１　（Ｓ）-１-｛２—クロロ—６—[１—（４—フルオロフェニル）エチルアミノ] ピリジン_４—イル｝エタノン

脱気したトルエン１０ｍｌに、１—（２，６—ジクロロピリジン—４—イル）エタノン５３５ｍｇ（実施例２９工程１，２）、(S)_(_)_１_（４_フルオロフェニル）エチルアミン３９１ｍｇ、(±)_２，２'—ビス（ジフェニルホスフィノ）—１，１'—ビナフチル２６２ｍｇ、炭酸セシウム１．２８ｇ及び酢酸パラジウム６３ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で３時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１３２ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ２９３（M+Ｈ）+

工程２　（Ｓ）-１-｛２—[１—（４—フルオロフェニル）エチルアミノ]-６-（ピラジン—２—イルアミノ）ピリジン—４—イル｝エタノン　塩

酸塩

脱気したトルエン6mlに、(S)－1―{2―クロロ－6―[1―(4―フルオロフェニル)エチルアミノ]ピリジン_4―イル}エタノン150mg、2－アミノビラジン51mg、2－ジシクロヘキシルホスフイノー2',4',6'―トリイソプロピルビフエニル49mg、ナトリウムt―プトキシド59mg及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム23mgを順次添加し、アルゴン雰囲気下、100℃で20分攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(S)-1-{2―[1-(4―フルオロフェニル)エチルアミノ]_6_(ピラジン_2_イルアミノ)ピリジン_4―イル}エタノン77mgを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を黄色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 352(M+H)+

元素分析値 ($C_{19}H_{18}FN_5O \cdot HCl + 0.8H_2O$として)

計算値(%) C:56.73 H:5.16 N:17.41

実測値(%) C:57.06 H:5.20 N:17.02

実施例183 (S)―Nえ―_「1－(4―フルオロフェニル)エチル'1_-_6-(3―メトキシアゼチジンー1_イル)_N4_(ピラジン_2_イル)ピリミジン―2._4―ジアミン_塩酸塩

実施例1と同様の方法により、ピペラジン―2―オンの代わりに、3―メトキシアゼチジン塩酸塩を用い、(S)-N2-[1-(4―フルオロフェニル)エチル]_6_(3―メトキシアゼチジンー1_イル)_N4_(ピラジン_2_イル)ピリミジン_2,4―ジアミンを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS(ESI)m/z 396(M+H)+

元素分析値 ($C_{20}H_{22}FN_7O \cdot HCl + 0.3H_2O$として)

計算値(%) C:54.93 H:5.44 N:22.42

実測値(%) C:55.14 H:5.44 N:22.16

実施例184 (S)-1-{2-[1-(4―フルオロフェニル)エチル

ァミノ'l _—6 —_(ピラジン－2 —ィルァミノ)_ピリミジン－4 —ィル}_- 3 —メチルァゼチジン_ 3 _オール_塩酸塩

実施例１と同様の方法により、ピペラジン—2 —オンの代わりに、３—メチルァゼチジン—3 _オール塩酸塩を用い、 (S) - 1- {2 _ [1- (4 —フルオロフェニル)エチルァミノ] _ 6 _ (ピラジン_ 2 _ィルァミノ)ピリミジン_ 4 —ィル} _ 3 _メチルァゼチジン－3 _オールを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z ３９６（M+ H）+

実施例１８５___(S)_ 2 _ _「1 _ _(4 _フルオロフェニル)_エチルァミノ'l_ N _メチル_ 6 _ _(ピラジン_ 2 _ィルァミノ)_ニコチンアミド

工程１（S）—2 — [1— (4 —フルオロフェニル)エチルァミノ] —6 — (ピラジン_ 2 _ィルァミノ)ニコチン酸

(S) - 2- [1- (4 —フルオロフェニル)エチルァミノ] _ 6 _ (ピラジン－2 _ィルァミノ)ニコチン酸メチル１．０ｇをメタノール６０ｍＩに溶解し、１０％水酸化ナトリウム水溶液２０ｍＩを加え、４時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して、メタノールを除いた。得られた水層をジエチルエーテルで洗浄後、１０％塩酸でｐＨ３とし、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。減圧下乾燥して、標記化合物８８０ｍｇを淡黄色粉末として得た。

工程２ (S) —2 — [1— (4 —フルオロフェニル)エチルァミノ] _ N —メチル－6 _ (ピラジン_ 2 _ィルァミノ)ニコチンアミド

(S) - 2- [1- (4 —フルオロフェニル)エチルァミノ] _ 6 _ (ピラジン－2 _ィルァミノ)ニコチン酸８０ｍｇをテトラヒドロフラン１ｍＩに溶解し、0 — (ベンゾトリアゾール—１—ィル)_ N , N , N' , N' -テトラメチルゥロニゥムヘキサフルオロリン酸塩 (ＨＢＴＵ) ８６ｍｇ及びトリエチルァミン５９ｍｇ加えた。室温で３０分撹拌した後、２Ｍメチルァミン/ テトラヒドロフラン溶液１１９从１を加え、５時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物４５ｍｇを白

色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z ３６７（M+ H）+

実施例１８６　（Ｓ）－２－「1－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ'1－Ｎ，Ｎ—ジメチル－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ニコチンアミド

実施例１８５と同様の方法により、２Ｍメチルアミン/ テトラヒドロフラン溶液の代わりに、ジメチルアミン塩酸塩を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z ３８１（M+ H）+

実施例１８７　（Ｓ）－２－「1－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ'1－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ニコチンアミド

（Ｓ）-２-［1-（４—フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ニコチン酸 (実施例１８５，工程１）８２ｍｇにオキサリルクロライド2ｍＩを加え、３０分加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、濃アンモニア水５ｍＩを加え、１００℃で３０分撹拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトダラフィーで精製し、標記化合物１３ｍｇを茶色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z ３５３（M+ H）+

実施例１８８　（Ｓ）－｛２－「1－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ'1－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリジン－３—イル｝（モルホリノ）メタノン二塩酸塩

実施例１８５と同様の方法により、２Ｍメチルアミン/ テトラヒドロフラン溶液の代わりに、モルホリンを用いて、 (S）-｛2－［1-（４—フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリジン－３—イル｝（モルホリノ）メタノンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z ４２３（M+ H）+

元素分析値　($C_{22}H_{23}FN_6O_2$ ' ２ＨＣＩとして）

計算値 (%) C :53.34 H :5.09 N :16.96

実測値 (%) C :53.18 H :4.86 N :16.99

実施例189 (S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-「1-(4—フルオロフェニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン-2-イルアミノ)ニコチンアミド

実施例185と同様の方法により、2Mメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液の代わりに、シクロプロピルメチルアミンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 407 (M+H)+

実施例190 (S)-N-(1-{2-「1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリミジン-4—イル}アゼチジン—3-イル)エタンスルホンアミド

実施例177と同様の方法により、メタンスルホニルクロライドの代わりに、エタンスルホニルクロライドを用い、標記化合物を淡橙色粉末して得た。

MS (ESI) m/z 473 (M+H)+

[0108] 実施例191 (S)-1-{2-「1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ]-6-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリミジン-4—イル}-N—イソプロピルアゼチジン—3-カルボキサミド

実施例174と同様の方法により、メチルアミン塩酸塩の代わりに、イソプロピルアミンを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 451 (M+H)+

実施例192 (S)-1-{2-「1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ]—6—(ピラジン—2—イルアミノ)ピリミジン—4—イル}-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン—3-オール塩酸塩

実施例1と同様の方法により、ピペラジン—2—オンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)アゼチジン—3-オール塩酸塩 (US2007/275930に準じて合成)を用い、 (S)-1-{2-[1-(4—フルオロ

フエニル）エチルアミノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルアミノ）ピリミジン _ 4 —ィル} - 3 - （トリフルオロメチル）アゼチジン—3 _ オールを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

MS（ESI）m/ z 450（M + H）+

元素分析値 ($C_{20}H_{19}F_4N_7O$ 'HCl + H_2O として）

計算値（%） C :47.67 H :4.40 N :19.46

実測値（%） C :48.05 H :4.11 N :19.23

実施例193 (S)_ _(1_ _{2_ _「1_ _(4_フルオロフェニル）エチルアミノ'1 - 6 - （ピラジン_ 2 _ ィルアミノ）ピリミジン_ 4 —ィル}_アゼチジン_ 3 _ ィル）_ (ピロリジン_ 1 _ ィル）メタノン

実施例174と同様の方法により、メチルアミン塩酸塩の代わりに、ピロリジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS（ESI）m/ z 463（M + H）+

実施例194 (S)_ 1 _{2 _ _「1 _ _(4 _フルオロフェニル）_エチルアミノ'1 - 6 - （ピラジン_ 2 _ ィルアミノ）_ピリミジン_ 4 —ィル} - N - （2 —メトキシエチル）_アゼチジン－3 _ カルボキサミド

実施例174と同様の方法により、メチルアミン塩酸塩の代わりに、2 _ メトキシエチルアミンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS（ESI）m/ z 467（M + H）+

実施例195 (S)_ _(1_ _{2_ _「1_ _(4_フルオロフェニル）エチルアミノ'1 - 6 - （ピラジン_ 2 _ ィルアミノ）_ピリミジン_ 4 —ィル}_アゼチジン_ 3 _ ィル）_ (ピペリジン－1 _ ィル）_メタノン

実施例174と同様の方法により、メチルアミン塩酸塩の代わりに、ピペリジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

MS（ESI）m/ z 477（M + H）+

実施例196 (S)_ _(1_ _{2_ _「1_ _(4_フルオロフェニル）エチルアミノ'1 - 6 - （ピラジン_ 2 _ ィルアミノ）_ピリミジン_ 4 —ィル}_アゼチジン_ 3 —ィル）_（モルホリノ」_メタノン

実施例１７４と同様の方法により、メチルアミン塩酸塩の代わりに、モルホリンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４７９（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１９７　（Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピル）－１－｛２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝－アゼチジン－３－カルボキサミド

実施例１７４と同様の方法により、メチルアミン塩酸塩の代わりに、シクロプロピルアミンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４４９（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１９８　（Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－１－｛２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝－アゼチジン－３－カルボキサミド

実施例１７４と同様の方法により、メチルアミン塩酸塩の代わりに、シクロプロピルメチルアミンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４６３（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例１９９　（Ｓ）－１－｛２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－アゼチジン－３－カルボキサミド

実施例１７４と同様の方法により、メチルアミン塩酸塩の代わりに、２－ヒドロキシエチルアミンを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４５３（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２００　（Ｓ）－３－シクロプロピル－１－｛２－「１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ」－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝－アゼチジン－３－オール　塩酸塩

実施例１と同様の方法により、ピペラジン－２－オンの代わりに、３－シクロプロピルアゼチジン－３－オール塩酸塩（ＵＳ２００７/２７５９３０に準じて合成）を用い、（Ｓ）－３－シクロプロピル－１－｛２－［１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ

）ピリミジン_４―イル｝アゼチジン―３_オールを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４２２（M+Ｈ）+

元素分析値　($C_{22}H_{24}FN_7O'HCl+0.5H_20$として）

計算値（%）　Ｃ：５６．５９　Ｈ：５．６１　Ｎ：２１．００

実測値（%）　Ｃ：５６．３５　Ｈ：５．２４　Ｎ：２０．９７

[0109] 実施例２０１　（Ｓ）_１_{２_「１_（４_フルオロフェニル）エチルアミノ｝１―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝-３―イソプロピルアゼチジン―３_オール_塩酸塩

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、３―イソプロピルアゼチジン―３―オール塩酸塩（US２００７/２７５９３０に準じて合成）を用い、（Ｓ）-１-｛２-［１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン_４―イル｝_３_イソプロピルアゼチジン―３_オールを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４２４（M+Ｈ）+

元素分析値　($C_{22}H_{26}FN_7O'HCl+0.4H_20$として）

計算値（%）　Ｃ：５６．５６　Ｈ：６．００　Ｎ：２０．９９

実測値（%）　Ｃ：５６．８１　Ｈ：５．８２　Ｎ：２０．９４

実施例２０２　（Ｓ）_１_{２_「１_（４_フルオロフェニル）エチルアミノ｝１-６-（ピラジン_２_イルアミノ）ピリジン_４―イル｝アゼチジン_３_オール_塩酸塩

メタノール２ｍｌに３―ヒドロキシアゼチジン塩酸塩１００ｍｇを溶解し、ナトリウムｔ―ブトキシド４３ｍｇ加え、減圧下溶媒を留去した。この残渣に脱気した１，４_ジオキサン４ｍｌを加え、続いて、（Ｓ）_４_クロロ_N_2_［１-（４―フルオロフェニル）エチル］_N_6_（ピラジン－２―イル）ピリジン_２，６―ジアミン（参考例２）１０５ｍｇ、２_ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフェニル５

７ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド９６ｍｇ及びトリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム)ジパラジウム３２ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニゥム水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシゥムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (Ｓ) ―１―｛２―[１―(４―フルオロフェニル)エチルアミノ] ―６―(ピラジン－２―イルアミノ)ピリジン－４―イル｝アゼチジン_３_オール７８ｍｇ得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物６Ｏｍｇを褐色粉末として得た。

ＭＳ (ＥＳＩ) m/ z ３８１ (Ｍ＋Ｈ)＋

実施例２０３ (Ｓ)_３―シクロプロピル―１_{２_「１_(４_フルオロフェニル)エチルアミノ]－６－(ピラジン_２_イルアミノ)_ピリジン_４―イル｝アゼチジン_３―オール 塩酸塩

実施例２０２と同様の方法により、３―ヒドロキシアゼチジン塩酸塩の代わりに、３―シクロプロピルアゼチジン―３_オール塩酸塩を用いて、 (Ｓ)_３―シクロプロピル－１_{２_[１_(４―フルオロフェニル)エチルアミノ] ―６―(ピラジン－２―イルアミノ)ピリジン－４―イル｝アゼチジン―３_オールを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ (ＥＳＩ) m/ z ４２１ (Ｍ＋Ｈ)＋

実施例２０４ (Ｓ)_１_{２_「１_(４_フルオロフェニル)エチルアミノ]―６―(ピラジン－２―イルアミノ)_ピリジン－４―イル｝－３－イソプロピルアゼチジン―３_オール_塩酸塩

実施例２０２と同様の方法により、３―ヒドロキシアゼチジン塩酸塩の代わりに、３_イソプロピルアゼチジン―３_オール塩酸塩を用い、また溶媒として１，４_ジオキサンの代わりにトルエンを用いて、 (Ｓ)－１－｛２_[１―(４―フルオロフェニル)エチルアミノ] _６_(ピラジン_２_イルアミノ)ピリジン_４―イル｝_３_イソプロピルアゼチジン_３―オ

ールを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４２３（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２０５　(Ｓ)－１－{２－「１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ」－６－(ピラジン－２－イルアミノ)ピリジン－４－イル}－３－メチルアゼチジン－３－オール塩酸塩

実施例２０２と同様の方法により、３－ヒドロキシアゼチジン塩酸塩の代わりに、３－メチルアゼチジン－３－オール塩酸塩を用い、また溶媒として１，４－ジオキサンの代わりにトルエンを用いて、(Ｓ)－１－{２－[１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ]－６－(ピラジン－２－イルアミノ)ピリジン－４－イル}－３－メチルアゼチジン－３－オールを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　３９５（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２０６　(Ｓ)－１－{２－「１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ」－６－(ピラジン－２－イルアミノ)ピリジン－４－イル}－３－(トリフルオロメチル)アゼチジン－３－オール塩酸塩

実施例２０２と同様の方法により、３－ヒドロキシアゼチジン塩酸塩の代わりに、３－(トリフルオロメチル)アゼチジン－３－オール塩酸塩を用い、また溶媒として１，４－ジオキサンの代わりにトルエンを用いて、(Ｓ)－１－{２－[１－(４－フルオロフェニル)エチルアミノ]－６－(ピラジン－２－イルアミノ)ピリジン－４－イル}－３－(トリフルオロメチル)アゼチジン－３－オールを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ　４４９（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２０７　(Ｓ)－４－(３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ^{2}－「１－(４－フルオロフェニル)エチル」－Ｎ^{6}－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２，６－ジアミン塩酸塩

実施例２０２と同様の方法により、３－ヒドロキシアゼチジン塩酸塩の代

わりに、３，３―ジフルオロアゼチジン塩酸塩を用い、また溶媒として１，４＿ジオキサンの代わりにトルエンを用いて、(S)-4-(3,3―ジフルオロアゼチジン―１＿イル)＿N²＿[1＿(4―フルオロフェニル)エチル]―N⁶―(ピラジン―2―イル)ピリジン－２，６―ジアミンを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ(ＥＳＩ)m/z ４０１(M+H)+

実施例２０８ (S)-N-{2-「1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ1-6-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-4―イル}-アセトアミド

工程１ ２，６―ジクロロピリジン＿４―イルカルバミン酸ｔ―ブチル

２，６―ジクロロイソニコチン酸１．０ｇをｔ―ブチルアルコール２０ｍｌに溶解し、トリエチルアミン０．８７ｍｌ及びジフエニルホスホリルアジド１．２ｍｌを加え、終夜加熱還流した。反応液を、減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物９６９ｍｇを白色粉末として得た。

工程２ (S)―2―クロロ－6―[1―(4―フルオロフェニル)エチルアミノ]ピリジン＿４―イルカルバミン酸ｔ―ブチル

脱気した１，４＿ジオキサン１０ｍｌに、２，６―ジクロロピリジン＿４―イルカルバミン酸ｔ―ブチル３９０ｍｇ、(S)-(-)-1-(4―フルオロフエニル)エチルアミン２２０μｌ ビス[2―(ジフエニルホスフィノ)フエニル]エーテル２４３ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド１９９ｍｇ及び酢酸パラジウム６７ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で１０時間攪拌した。反応液に酢酸１１８从ｌを加えた後、酢酸エチルで希釈した。不溶物をセライトろ過で除き、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物２１Ｏｍｇを白色アモルファスとして得た。

工程３ (S)―2―[1―(4―フルオロフェニル)エチルアミノ]―6-(ピラジン＿２＿イルアミノ)ピリジン＿４―イルカルバミン酸ｔ―ブチ

ル

脱気したトルエン10mlに、(S)—2—クロロー6—[1—(4—フルオロフエニル)エチルァミノ]ピリジン_4—ィルカルバミン酸t—プチル195mg、2_アミノビラジン61mg、2—ジシクロヘキシルホスフイノ_2',4',6'—トリイソプロピルビフエニル152mg、ナトリゥムt—プトキシド71mg及びトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム73mgを順次添加し、アルゴン雰囲気下、100℃で終夜攪拌した。反応液に酢酸43μlを加えた後、酢酸エチルで希釈した。不溶物をセライトろ過で除き、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物203mgを淡黄色アモルファスとして得た。

工程4 (S)—N[2]—[1—(4—フルオロフェニル)エチル]_N[6]—(ピラジンー2—ィル)ピリジンー2,4,6—トリアミン

(S)-2-[1-(4—フルオロフエニル)エチルァミノ]_6_(ピラジン_2_ィルァミノ)ピリジン_4—ィルカルバミン酸t—プチル210mgを塩化メチレン3mlに溶解し、トリフルオロ酢酸1mlを加え、室温にて5時間撹拌した。反応液を、氷冷した飽和炭酸水素ナトリゥム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出操作を行った。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物151m9を淡黄色アモルファスとして得た。

工程5 (S)-N-{2—[1—(4—フルオロフエニル)エチルァミノ]-6-(ピラジンー2—ィルァミノ)ピリジンー4—ィル}アセトアミド

(S)-N[2]-[1-(4—フルオロフエニル)エチル]_N[6]_(ビラジンー2—ィル)ピリジンー2,4,6—トリアミン50mgを塩化メチレン1mlに溶解し、トリエチルアミン43μし無水酢酸22μl及び4-ジメチルァミノピリジン1mgを加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出操作を行い、有機層を水及び飽和食塩水で順

次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物３２ｍｇを黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ３６７（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２０９ (Ｓ)-Ｎ-{２-「１-(４-フルオロフェニル)エチルアミノ]-６-(ピラジン-２-イルアミノ)ピリジン-４-イル}メタンスルホンアミド 塩酸塩

実施例２０８、工程５と同様の方法により、無水酢酸の代わりに、メタンスルホン酸無水物を用い、(Ｓ)-Ｎ-{２-[１-(４-フルオロフェニル)エチルアミノ]-６-(ピラジン-２-イルアミノ)ピリジン-４-イル}メタンスルホンアミドを得た。これを常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ４０３（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２１０ (Ｓ)-１-{２-「１-(４-フルオロフェニル)エチルアミノ]-６-(ピラジン-２-イルアミノ)ピリジン-４-イル}ウレア

(Ｓ)-Ｎ^{2}-[１-(４-フルオロフェニル)エチル]-Ｎ^{6}-(ピラジン-２-イル)ピリジン-２，４，６-トリアミン５０ｍｇを塩化メチレン２ｍｌに溶解し、Ｎ，Ｎ'-カルボニルジイミダゾール４９ｍｇ加え、室温で終夜撹拌した。飽和アンモニア/メタノール溶液を加え、さらに室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物２３ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ３６８（Ｍ＋Ｈ）＋

[0110] 実施例２１１ (Ｓ)-４-(３-シクロプロピル-３-メトキシアゼチジン-１-イル)-Ｎ-{１-(４-フルオロフェニル)エチル，Ｎ^{6}-(ピラジン-２-イル)ピリジン-２，６-ジアミン 塩酸塩

工程１ １-ベンズヒドリル-３-シクロプロピルアゼチジン-３-オール

１Ｍシクロプロピルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液３．８ｍｌに、氷水冷下、１-ベンズヒドリルアゼチジン-３-オン３００ｍｇ

のテトラヒドロフラン溶液２ｍｌを加え、室温に昇温し、３０分撹拌した。反応液を飽和炭酸ナトリウム水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物３３４ｍｇを得た。

工程２　１―ベンズヒドリル－３―シクロプロピル_３―メトキシアゼチジン

１―ベンズヒドリル－３―シクロプロピルアゼチジン－３_オール３３４ｍｇをＮ，Ｎ―ジメチルホルムアミドに溶解し、氷水冷下、６０％水素化ナトリウム７２ｍｇを加え、室温で３０分撹拌した。ヨウ化メチル１１２从ｌを加え、さらに室温で２時間撹拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出操作を行い、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物２８０ｍｇを得た。

工程３（Ｓ）―４―（３―シクロプロピル－３―メトキシアゼチジン－１―イル）_N^2_[１-（４―フルオロフェニル）エチル]_N^6_（ピラジン_２_イル）ピリジン_２，６―ジアミン塩酸塩

１―ベンズヒドリル－３―シクロプロピル_３―メトキシアゼチジン２７５ｍｇをメタノール１５ｍｌに溶解し、２〜塩酸０．７Ｏｍｌ及び２０％水酸化パラジウム１５Ｏｍｇ加え、３．５ｋｇｆ/ｃｍ２、室温で終夜撹拌した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、白色粉末１４６ｍｇを得た。このうち６２ｍｇをメタノール２ｍｌに溶解し、ナトリウムｔ＿プトキシド41ｍｇ加え、減圧下溶媒を留去した。この残渣に脱気したトルエン４ｍｌを加え、続いて、（Ｓ）―４―クロロ―$_{N\ 2}$_[１―（４―フルオロフェニル）エチル]―$_{N\ 6}$_（ピラジン―２―イル）ピリジン―２，６―ジアミン（参考例２）１００ｍｇ、２＿ジシクロヘキシルホスフイノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフエニル５５ｍｇ、ナトリウムｔ―プトキシド41ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム２７ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希

釈し、飽和塩化アンモニウム水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (S) —4 — (3 —シクロプロピル－3 —メトキシアゼチジン－1_イル)_N2_ [1- (4 —フルオロフェニル)エチル] —N6— (ピラジン—2 —イル)ピリジン－2 , 6 —ジアミン47mgを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 435 (M+H)+

実施例212 (S)-N2-「1－(4_フルオロフェニル)エチル]-4-(3 —イソプロピル－3 —メトキシアゼチジン－1 —イル)－N6— (ピラジン—2_イル)ピリジン—2,6 —ジアミン_塩酸塩

実施例211と同様の方法により、1Mシクロプロピルマグネシウムプロミド/テトラヒドロフラン溶液の代わりに、0.79Mイソプロピルマグネシウムプロミド/テトラヒドロフラン溶液を用い、 (S) —N2— [1— (4 —フルオロフェニル)エチル]_4_ (3_イソプロピル_3 —メトキシアゼチジン－1_イル)_N6_ (ピラジン_2_イル)ピリジン_2 , 6 —ジアミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 437 (M+H)+

実施例213 (S)_Nえ—_「1－(4_フルオロフェニル)エチル]-4-(3 —メトキシ－3_メチルアゼチジン－1_イル)_N6_(ピラジン－2_イル)ピリジン—2,6 —ジアミン_塩酸塩

実施例211と同様の方法により、1Mシクロプロピルマグネシウムプロミド/テトラヒドロフラン溶液の代わりに、3Mメチルマグネシウムプロミド/テトラヒドロフラン溶液を用い、 (S)-N2- [1- (4 —フルオロフェニル)エチル]_4_ (3 —メトキシ－3_メチルアゼチジン_1—イル)—N6— (ピラジン—2 —イル)ピリジン－2 , 6 —ジアミンを得た。さらに常法に従い塩酸塩とし、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 409 (M+H)+

実施例２１４　（Ｓ）－Ｎ^{2}－「１－（４－フルオロフェニル）エチル」－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ^{6}－（５－メチルピラジン－２－イル）ピリジン－２，６－ジアミン

脱気したＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド４ｍｌに、２－アミノ－５－ブロモピラジン２５０ｍｇ、トリメチルボロキシン０．４０ｍｌ、炭酸カリウム７９４ｍｇ及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム１６６ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１１０℃で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、１００ｍｇの淡黄色油状物を得た。これを脱気したトルエン６ｍｌに溶解し、（Ｓ）－６－クロロ－Ｎ－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン１００ｍｇ、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'－トリイソプロピルビフェニル２９ｍｇ、ナトリウム－ｔ－ブトキシド４１ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム１４ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で１時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物９０ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０４（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２１５　（Ｓ）－Ｎ^{2}－「１－（４－フルオロフェニル）エチル」－４－「１－（メタンスルホニル）ピペリジン－４－イル」－Ｎ^{6}－（ピラジン－２－イル）ピリジン－２，６－ジアミン

工程１　４－（２，６－ジクロロピリジン－４－イル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルバミン酸－ｔ－ブチルエステル

脱気したＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１６ｍｌに、２，６－ジクロロ－４－（４，４，５，５，－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボラン－２－イル）ピリジン８７４ｍｇ、４－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルバミン酸－ｔ－ブチルエス

テル１．０６ｇ、炭酸カリウム１．３３ｇ及び１，1' —ビス (ジフエニルホスフイノ）フエロセン—パラジウム （ＩＩ）ジクロリドージクロロメタン錯体２６ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、８０℃で１．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシゥムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物６３１ｍｇを得た。

工程２　２，６—ジクロロ—４—［１—（メチルスルホニル）—１，２，３，６—テトラヒドロピリジン—４_ィル］ピリジン

４—（２，６—ジクロロピリジン—４—ィル）－５，６—ジヒドロピリジン—１（２Ｈ）—カルバミン酸ｔ—プチルエステル３２７ｍｇを塩化メチレン４ｍＩに溶解し、トリフルオロ酢酸２ｍＩを加え、室温で１時間攪拌した。反応液を２Ｎ水酸化ナトリゥム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出操作を行つた。水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、褐色固体２２１ｍｇを得た。これを塩化メチレン１０ｍＩに溶解し、トリエチルァミン２７０μＬ メタンスルホン酸無水物２５１ｍｇ及び４—ジメチルァミノピリジン１ｍｇを加え、室温にて１時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出操作を行い、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトダラフィーで精製し、標記化合物２３６ｍｇを淡褐色粉末として得た。

工程３　（Ｓ）—６—クロロ—Ｎ—［１—（４—フルオロフェニル）エチル］_４_［１_（メチルスルホニル）—１，２，３，６—テトラヒドロピリジン—４—ィル］ピリジン—２—ァミン

脱気したテトラヒドロフラン５ｍＩに、２，６—ジクロロ—４—［１—（メチルスルホニル）_１，２，３，６—テトラヒドロピリジン—４_ィル］ピリジン２２５ｍｇ、（Ｓ）-（-）-１-（４_フルオロフェニル）エチルァミン１０４μＬ　(±）—２，2' —ビス (ジフエニルホスフイノ）—１，1' —ビナフチル６８ｍｇ、炭酸セシウム３５９ｍｇ及び酢酸パラジゥ

ム１７ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、６０℃で１０時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１１８ｍｇを淡黄色粉末として得た。

工程４　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿［１－（メチルスルホニル）＿１，２，３，６―テトラヒドロピリジン＿４―イル］＿Ｎ^{6}―（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン

脱気したトルエン５ｍｌに、（Ｓ）―６―クロロ－Ｎ―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿［１－（メチルスルホニル）＿１，２，３，６＿テトラヒドロピリジン－４＿イル］ピリジン－２―アミン１１５ｍｇ、２＿アミノビラジン４０ｍｇ、２＿ジシクロヘキシルホスフイノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフエニル５３ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド４０ｍｇ及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム２６ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、１００℃で５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物８９ｍｇを淡褐色粉末として得た。

工程５　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿［１－（メタンスルホニル）ピペリジン＿４＿イル］＿Ｎ^{6}＿（ピラジン－２―イル）ピリジン＿２，６―ジアミン

（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿４＿［１－（メチルスルホニル）＿１，２，３，６―テトラヒドロピリジン―４＿イル］－Ｎ^{6}＿（ピラジン＿２＿イル）ピリジン＿２，６―ジアミン８８ｍｇをメタノール５ｍｌに溶解し、ギ酸アンモニウム５９９ｍｇ及び２０％水酸化パラジウム１８ｍｇを加え、３時間還流した。ギ酸アンモニウム５９９ｍｇ及び２０％水酸化パラジウム１８ｍｇを追加し、さらに２時間還流した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒

を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物３４ｍｇを淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ　４７１（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２１６　（Ｓ）＿Ｎ＿｛２＿｢１－（４＿フルオロフエニル）エチルアミノ｣－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリジン＿４－イル｝プロピオンアミド

実施例２０８、工程５と同様の方法により、無水酢酸の代わりに、プロピオン酸無水物を用い、標記化合物を黄色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ　３８１（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２１７　（Ｓ）－Ｎ２－｢１－（４＿フルオロフエニル）エチル｣－４－｢１＿（２－メトキシエチル）－１Ｈ＿ピラゾール＿４＿イル，－Ｎ６－（ピラジン＿２＿イル）ピリジン－２，６－ジアミン

実施例３７と同様の方法により、２＿プロモプロパンの代わりに、２＿プロモエチルメチルエーテルを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ　４３４（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２１８　（Ｓ）－４－（１－シクロプロピル＿１Ｈ＿ピラゾール－４－イル）－Ｎえ－｢１＿（４－フルオロフエニル）エチル，－Ｎ６－（ピラジン＿２＿イル）ピリジン－２，６－ジアミン

工程１　１－シクロプロピル－４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール

ピラゾール１００ｍｇ、シクロプロピルボロン酸２５３ｍｇ、炭酸ナトリウム３１２ｍｇを１，２－ジクロロエタン２．５ｍｌに加え、酢酸銅２６７ｍｇ及び２，２－ビピリジン２３０ｍｇが懸濁した１，２－ジクロロエタン５ｍｌを滴下し、７０℃で４時間撹拌した。酢酸エチルで希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、黄色油状物として１４８ｍｇ得た。これをアセトニトリル３ｍｌに溶解し、氷水冷下ヨウ素２０９ｍｇ及び硝酸二アンモニウムセリウム（ＩＶ）４５１ｍｇを加え、室温で５時間撹拌した。これに５％亜硫酸水素ナトリウム水溶液６ｍｌを加え、室温で１０分撹拌

した。酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１６７ｍｇを淡黄色油状物として得た。

工程２　（Ｓ）―４―（１―シクロプロピル―１Ｈ―ピラゾール―４―イル）－Ｎ２－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－Ｎ６－（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン

実施例３７と同様の方法により、４－ヨード－１－イソプロピル―１Ｈ－ピラゾールの代わりに、１―シクロプロピル－４―ヨード－１Ｈ－ピラゾールを用い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１６（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２１９　（Ｓ）－Ｎ２－「１－（４－フルオロフェニル）エチル」－４－「１－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４―イル」－Ｎ６－（ピラジン－２－イル）ピリジン－２，６―ジアミン

実施例３７と同様の方法により、２－プロモプロパンの代わりに、プロモメチルメチルエーテルを用い、標記化合物を茶色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２０（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２２０　（Ｓ）－６－「３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１―イル」―Ｎえー「１－（４―フルオロフェニル）エチル，－Ｎ４－（ピラジン－２－イル）ピリミジン－２，４―ジアミン

工程１　（Ｓ）－１－｛２―［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝アゼチジン－３―オン

（Ｓ）－１－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝アゼチジン－３－オール１５６ｍｇ（実施例７２）をジメチルスルホキシド１ｍｌに溶解し、トリエチルアミン５７１μｌを加えて１５℃に冷却した。ここにジメチルスルホキシド０．５ｍｌに懸濁したピリジン－三酸化硫黄コンプレックス３８

８ｍｇを加え、室温で終夜攪拌した。反応液に氷、飽和塩化アンモニウム水を加えて約１５分間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水及び水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物５０ｍｇを褐色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ３８０（Ｍ＋Ｈ）＋

工程２ （Ｓ）―６―［３―（ジメチルアミノ）アゼチジン－１―イル］－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^{4}＿（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン

（Ｓ）－１－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４―イル｝アゼチジン－３＿オン３００ｍｇを１，２―ジクロロエタン５ｍＩに溶解し、２Ｍ―ジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液１２ｍし酢酸２９０μＩを加えて室温で３０分間攪拌した。ここにトリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム３４０ｍｇを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物１８７ｍｇを褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ４０９（Ｍ＋Ｈ）＋

[0111] 実施例２２１ （Ｓ）－Ｎ^{2}－「１＿（４＿フルオロフェニル）エチル」－６＿「３＿（メチルアミノ）アゼチジン＿１―イル」－Ｎ^{4}－（ピラジン＿２＿イル）ピリミジン－２，４―ジアミン

実施例２２０と同様の方法により、２Ｍ―ジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液の代わりに、２Ｍ―メチルアミン/テトラヒドロフラン溶液を用し、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ３９５（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２２２ （Ｓ）－Ｎ^{2}－「１＿（４＿フルオロフェニル）エチル」－Ｎ^{4}―｜ピラジン－２―イル）―６―「$_{3}$―しピロリジン－１―イリ」アゼチジ

ン－１―イル'l_ピリミジン_２，_４―ジアミン

実施例２２０と同様の方法により、２Ｍ―ジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液の代わりに、ピロリジンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４３５（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２２３ (Ｓ)-Ｎ2-「1_(4_フルオロフェニル)エチル'l-6-(3_モルホリノアゼチジン－１_イル)_Ｎ4_(ピラジン_２_イル)ピリミジン_２，_４―ジアミン

実施例２２０と同様の方法により、２Ｍ―ジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液の代わりに、モルホリンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４５１（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２２４ (Ｓ)-Ｎ2-「1_(4_フルオロフェニル)エチル'l-6_「3_(4―メチルピペラジン－１_イル)アゼチジン_１―イル'l_Ｎ4-(ピラジン_２_イル)ピリミジン－２，_４―ジアミン

実施例２２０と同様の方法により、２Ｍ―ジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液の代わりに、Ｎ―メチルピペラジンを用い、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４６４（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２２５ (Ｓ)_(1_{1_「2_(4_フルオロフェニル)エチルアミノ'l-6-(ピラジン_２_イルアミノ)ピリミジン_４―イル}_アゼチジン―3_イル)ピペリジン_４_オール

実施例２２０と同様の方法により、２Ｍ―ジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液の代わりに、４―ヒドロキシピペリジンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ｚ ４６５（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２２６ 4_{2_「(1Ｓ)_1_(4_フルオロフェニル)エチルアミノ-６―(ピラジン－２―イルアミノ)ピリミジン－４―イル}―

１ス6，４―チオモルホリン_ ，１―ジオン

工程１　４―｛６―クロロ－２―［（１Ｓ）―１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］ピリミジン_４―イル｝_１ス6，４―チオモルホリン－１，１―ジオン

実施例１工程１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、チオモルホリン－１，１_ジオキシドを用いて反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を無色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z　３８５（M＋Ｈ）＋

工程２　４-｛２-［（１Ｓ）-１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝―１ス6，４―チオモルホリン－１，１―ジオン

実施例１工程２と同様の方法で、原料に４_｛６_クロロ―２_［（１Ｓ）-１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］ピリミジン_４―イル｝―１ス6，４―チオモルホリン－１，１―ジオンを用い、反応溶媒をトルエンの代わりにトルエン/１，４_ジオキサン混合溶媒を用い、標記化合物を褐色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/ z　４４４（M＋Ｈ）＋

実施例２２７　（Ｓ）_１_（１_｛２_「１_（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］-６-（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン_４―イル｝アゼチジン－３_イル）ウレア

工程１（Ｓ）-１-（１―｛６―クロロ－２―［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］ピリミジン_４―イル｝アゼチジン－３_イル）ウレア

３-（カルバモイルアミノ）アゼチジン―１_カルボン酸ｔ―ブチル１０５ｍｇを塩化メチレン２ｍＩに溶解し、トリフルオロ酢酸０．５ｍＩを加え、室温で３０分撹拌した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物を１―プタノール３ｍＩに溶解した。（Ｓ）―４，６―ジクロロ－Ｎ―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］ピリミジン_２―アミン１０８ｍ9及び\，Ｎ―ジイソプロピルエチルアミン３３１μＩを加え、６０℃で２０時間撹拌し

た。室温まで放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、標記化合物８９ｍｇを白色粉末として得た。

工程２　（Ｓ）－１－（１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝アゼチジン＿３＿イル）ウレア

脱気したトルエン/１，４＿ジオキサン（1/1）３ｍｌの混合溶媒に、（Ｓ）－１－（１―｛６―クロロ－２―［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］ピリミジン＿４―イル｝アゼチジン－３＿イル）ウレア７３ｍｇ、２―アミノピラジン２５ｍｇ、２―ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'―トリイソプロピルビフェニル３８ｍｇ、ナトリウムｔ―ブトキシド２９ｍｇ及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム１８ｍｇを順次添加し、アルゴン雰囲気下、９０℃で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物３１ｍｇを褐色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/z　４２４（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２２８　（Ｓ）＿＿（１＿｛２＿＿「１＿＿（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ'１－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン＿４―イル｝＿アゼチジン＿３＿イル）メタノール

工程１　（Ｓ）―（１―｛６―クロロ－２―［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］ピリミジン＿４―イル｝アゼチジン－３＿イル］メタノール

実施例１工程１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、アゼチジン＿３＿イル―メタノール塩酸塩を用い、標記化合物を白色粉末として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）m/z　３２３（Ｍ＋Ｈ）＋

工程２　（Ｓ）－（１－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリミジン＿４―ィル｝ァゼチジン＿３＿ィル）メタノール

実施例１工程２と同様の方法で、原料に（Ｓ）－（１－｛６＿クロロ＿２＿［１―（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］ピリミジン－４＿ィル）ァゼチジン―３＿ィル）メタノールを用い、反応溶媒をトルエンの代わりに１，４＿ジオキサンを用いて標記化合物を褐色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９６（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２２９　（Ｓ）＿（１＿｛２＿「１＿（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］－６－（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリミジン＿４―ィル｝＿アゼチジン―３＿ィル）メチルカルバミン酸ｔ―ブチル

実施例１と同様の方法により、ピペラジン―２―オンの代わりに、ァゼチジン―３―ィルメチルカルバミン酸ｔ―ブチルを用い、標記化合物を褐色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９５（Ｍ＋Ｈ）＋

実施例２３０　（Ｓ）－６－「３＿（アミノメチル）ァゼチジン＿１―ィル］―Ｎえー「１＿（４―フルオロフェニル）エチル］－Ｎ４－（ピラジン－２―ィル）ピリミジン－２，４―ジァミン

（Ｓ）＿（１―｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］－６－（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリミジン＿４―ィル｝ァゼチジン＿３―ィル）メチルカルバミン酸ｔ―ブチル８０ｍｇをジクロロメタン４ｍｌに溶解し、トリフルオロ酢酸０．８ｍｌを加えて室温で１時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物６３ｍｇを褐色アモルファスとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９５（Ｍ＋Ｈ）＋

[0112] 実施例２３１　（Ｓ）＿Ｎ＿「（１＿｛２＿「１＿（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］－６－（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリミジン＿４―ィル｝ァゼチジン－３＿ィル〕＿メチル１エタンスルホンアミド

（S）-6-[3-（アミノメチル）アゼチジン－1_イル]_N2_[1-（4—フルオロフェニル）エチル]_N4_（ピラジン_2_イル）ピリミジン－2，4_ジアミン23mgを1，2_ジクロロエタン2mlに溶解し、エタンスルホニルクロライド8．1mg、N，N—ジイソプロピルエチルアミン22μlを加えて室温で終夜攪拌した。溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物15mgを褐色アモルファスとして得た。

MS（ESI）m/z 487（M+H）+

実施例232 （S）_N_「（1_{2_「1_（4_フルオロフェニル）エチルアミノ]-6-（ピラジン_2_イルアミノ）ピリミジン_4—イル}_アゼチジン—3_イル）メチル]_アセトアミド

（S）-6-[3-（アミノメチル）アゼチジン－1_イル]_N2_[1-（4—フルオロフェニル）エチル]_N4_（ピラジン_2_イル）ピリミジン－2，4_ジアミン23mgを1，2_ジクロロエタン2mlに溶解し、無水酢酸7μl、ピリジン11μlを加えて室温で終夜攪拌した。溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物20mgを褐色アモルファスとして得た。

MS（ESI）m/z 437（M+H）+

実施例233 （S）_Nえ—「1_（4_フルオロフェニル）エチル]-4-「3_モルホリノアゼチジン_1—イル]_N6_（ピラジン_2_イル）ピリジン—2，6—ジアミン

実施例38と同様の方法により、(S)-N-（ピロリジン_3_イル）アセトアミドの代わりに、4_（アゼチジン—3_イル）モルホリン二塩酸塩を用いて、標記化合物を褐色粉末として得た。

MS（ESI）m/z 450（M+H）+

実施例234 （S）-1-（1-{2-「1_（4—フルオロフェニル）エチルアミノ]-6-（ピラジン_2_イルアミノ）ピリジン_4—イル}_アゼチジン—3_イル）_ピペリジン_4_オール

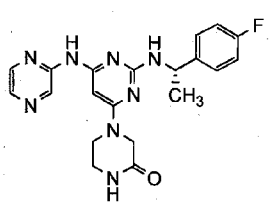
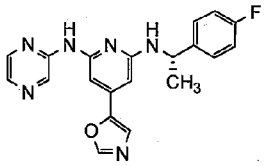
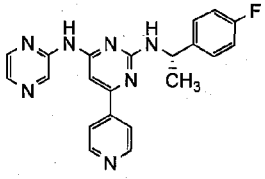
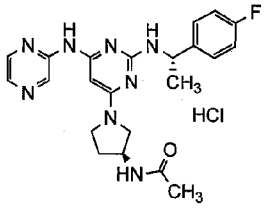
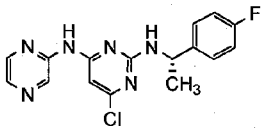
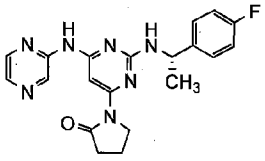
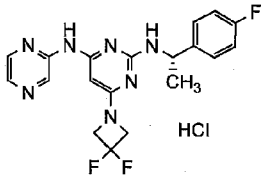
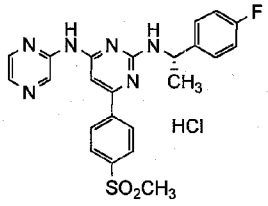
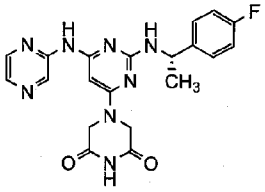
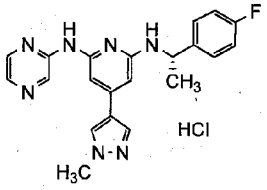
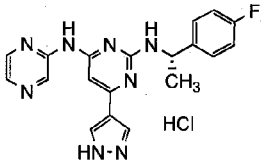
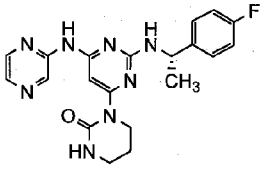
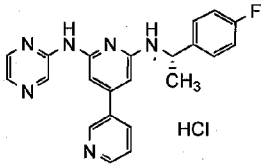
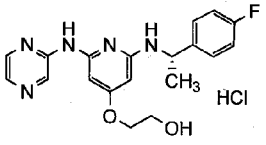
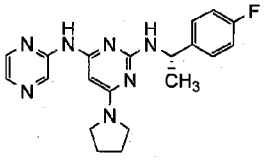
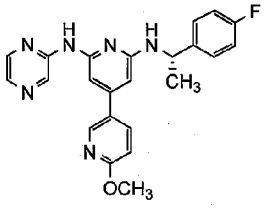
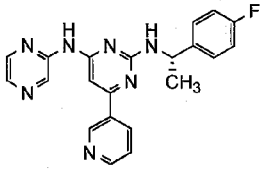
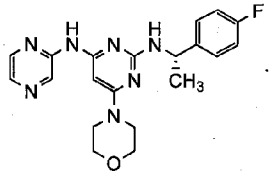
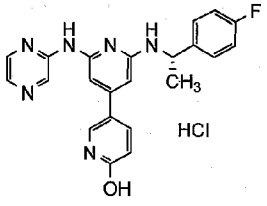
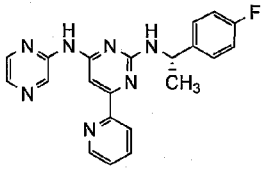
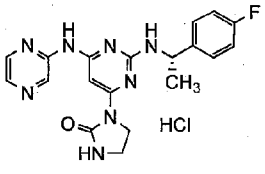
実施例３８と同様の方法により、(Ｓ)-Ｎ-(ピロリジン_３_イル)アセトアミドの代わりに、１_(３―アゼチジジニル)_４―ピペリジノール二塩酸塩を用いて、標記化合物を褐色粉末として得た。

ＭＳ(ＥＳＩ)m/ｚ ４６４ (Ｍ+Ｈ)+

[0113] 実施例１～実施例２３４の構造式を表１～表１２に示す。

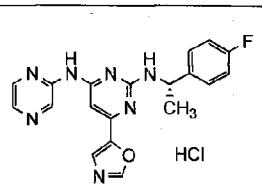
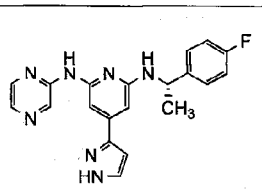
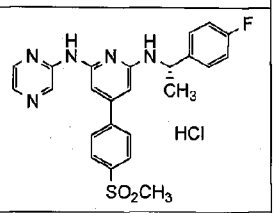
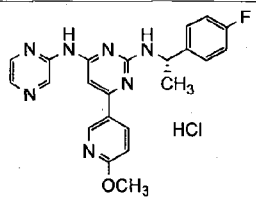
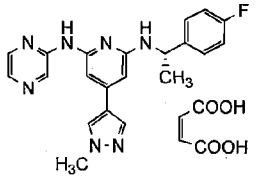
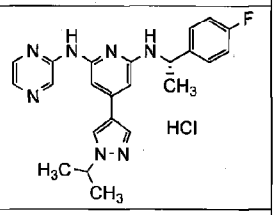
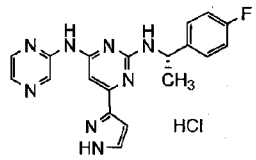
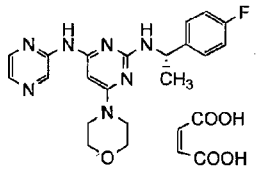
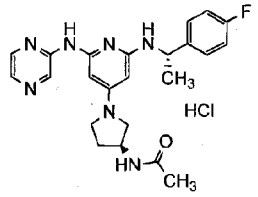
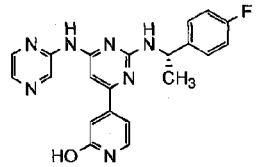
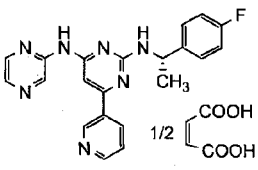
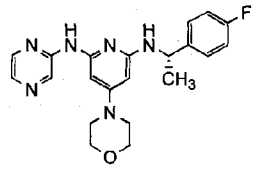
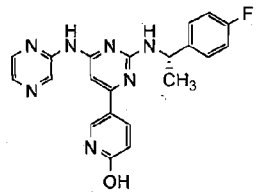
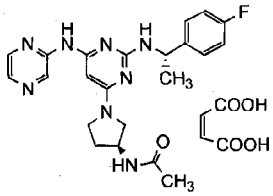
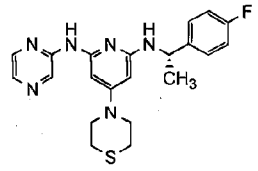
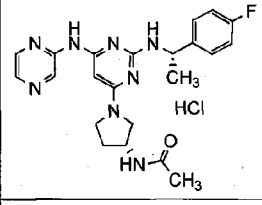
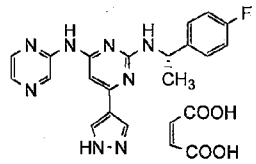
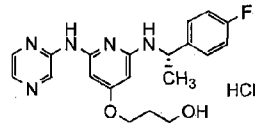
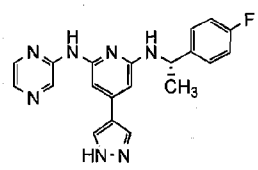
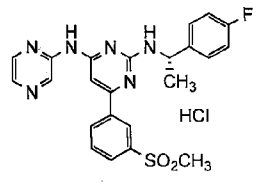
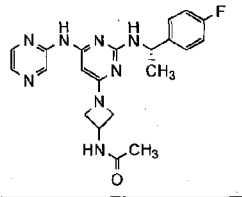
[0114]

[表 1]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

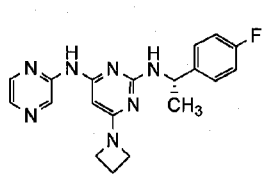
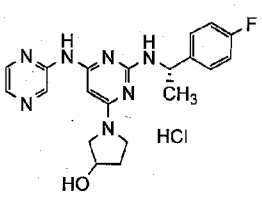
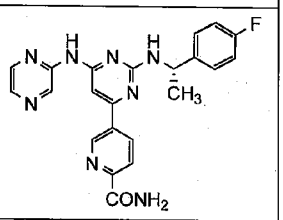
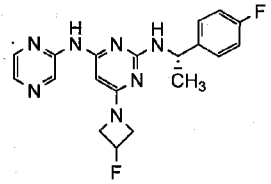
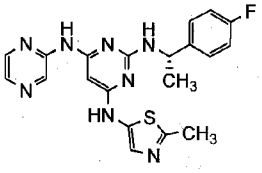
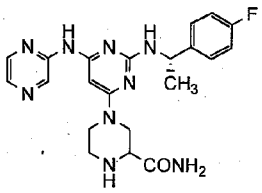
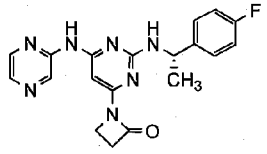
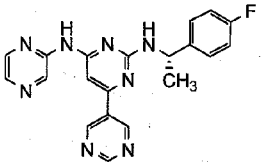
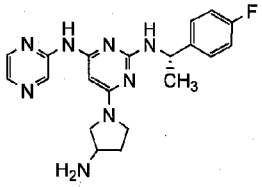
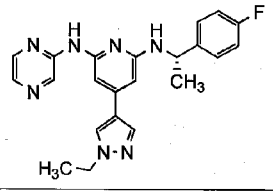
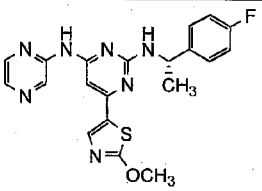
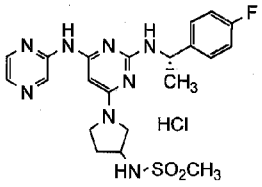
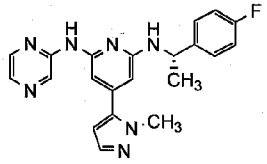
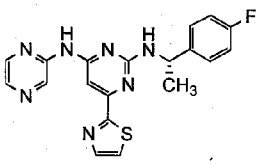
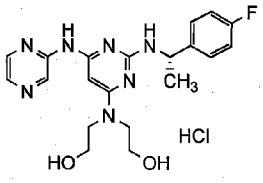
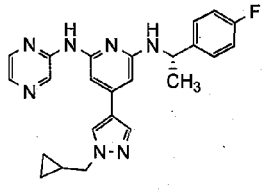
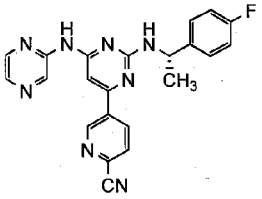
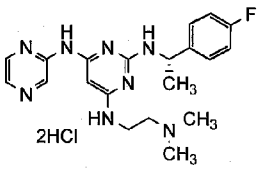
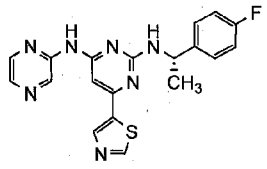
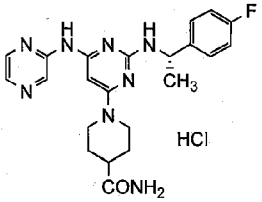
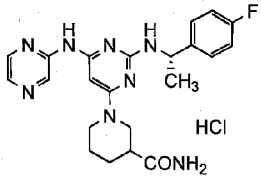
[0115]

[表2]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
22		29		36	
23		30		37	
24		31		38	
25		32		39	
26		33		40	
27		34		41	
28		35		42	

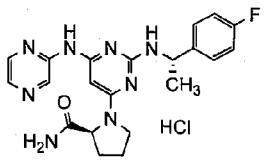
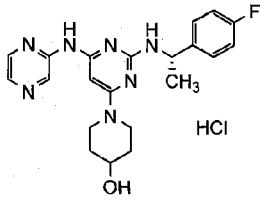
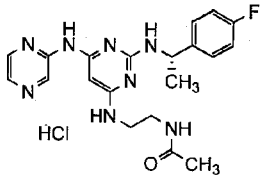
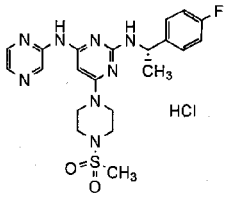
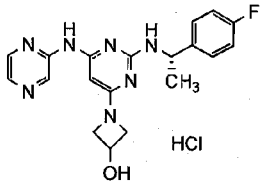
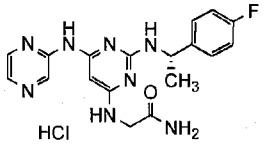
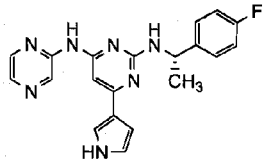
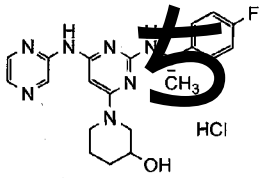
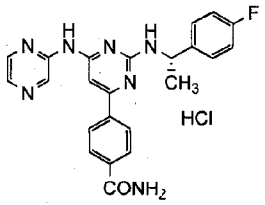
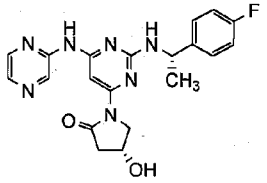
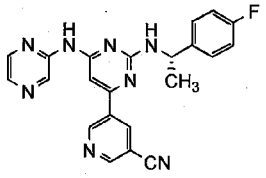
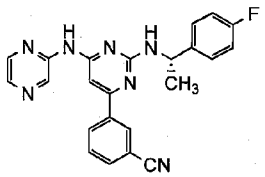
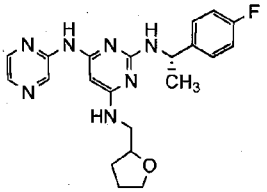
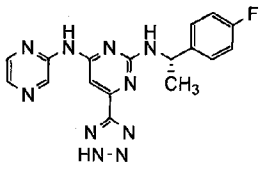
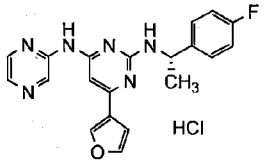
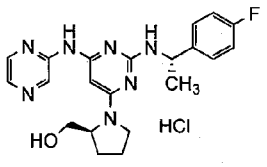
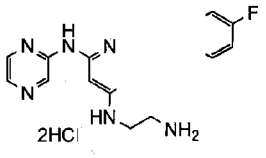
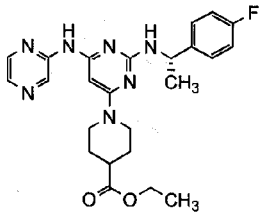
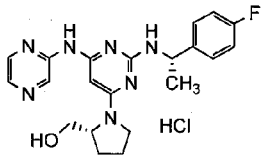
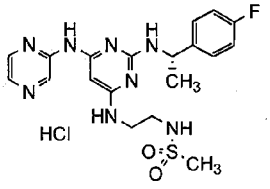
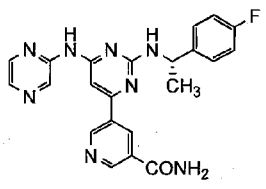
[0116]

[表 3]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
43		50		57	
44		51		58	
45		52		59	
46		53		60	
47		54		61	
48		55		62	
49		56		63	

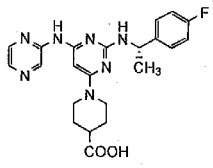
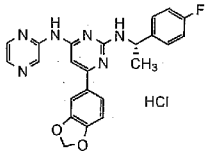
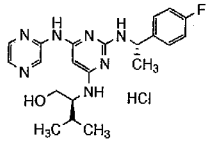
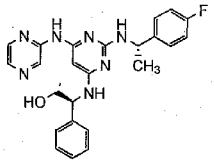
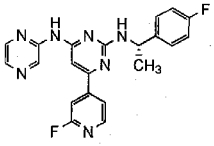
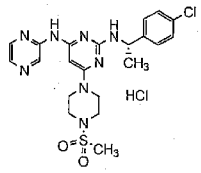
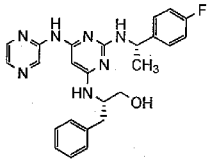
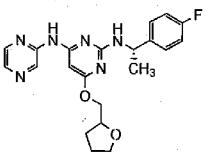
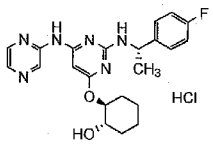
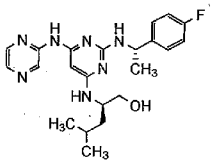
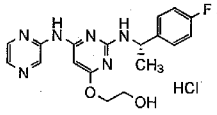
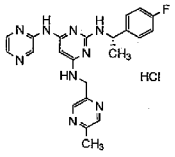
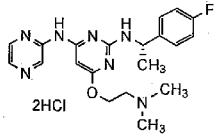
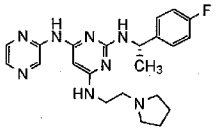
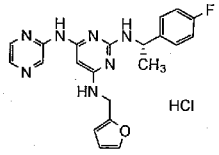
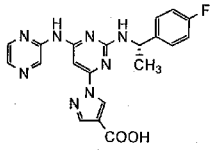
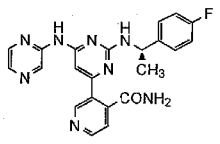
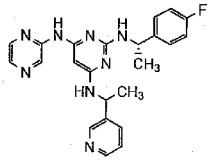
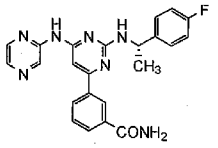
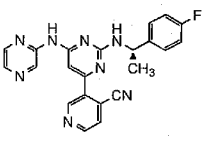
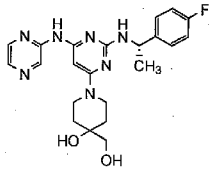
[0117]

[表 4]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
64		71		78	
65		72		79	
66		73		80	
67		74		81	
68		75		82	
69		76		83	
70		77		84	

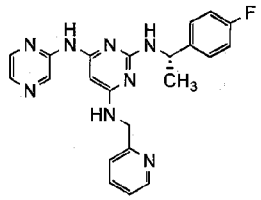
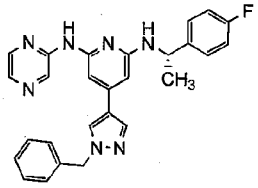
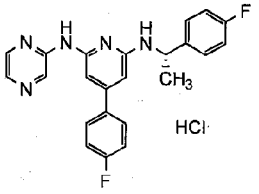
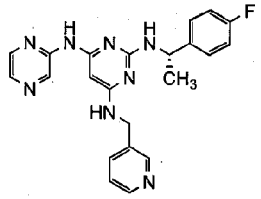
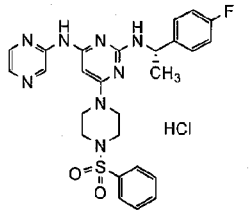
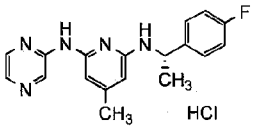
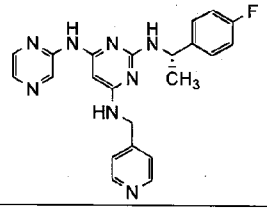
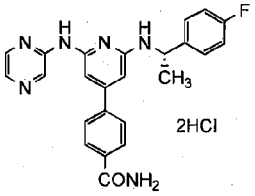
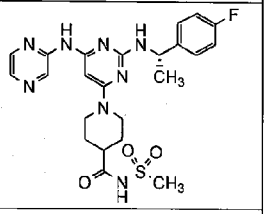
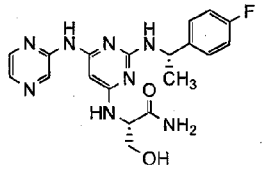
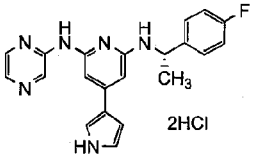
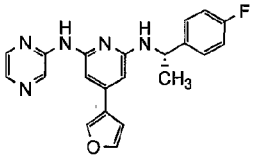
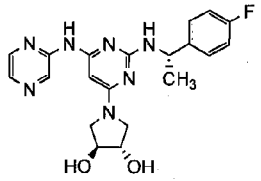
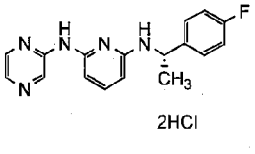
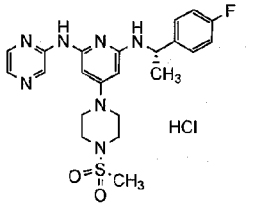
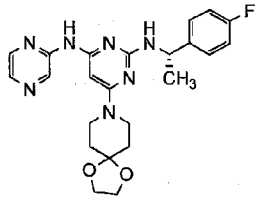
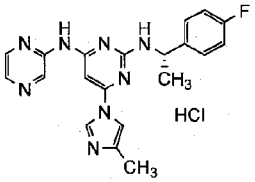
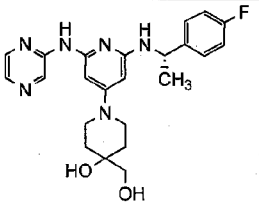
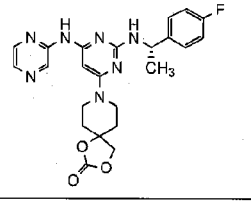
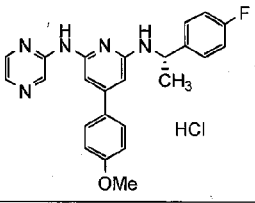
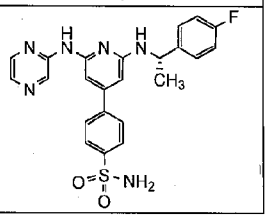
[0118]

[表5]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
85		92		99	
86		93		100	
87		94		101	
88		95		102	
89		96		103	
90		97		104	
91		98		105	

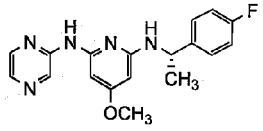
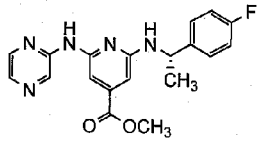
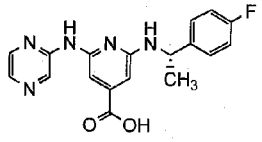
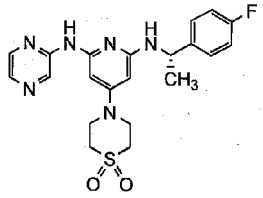
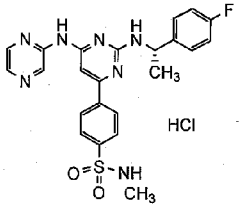
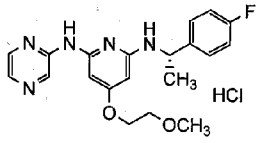
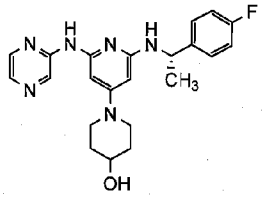
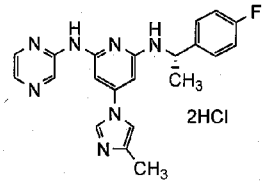
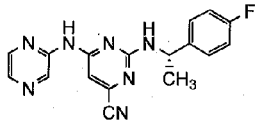
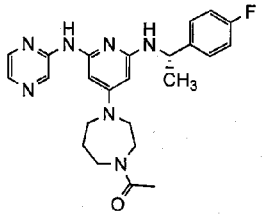
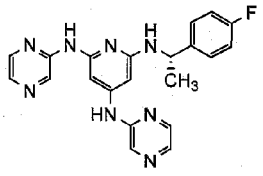
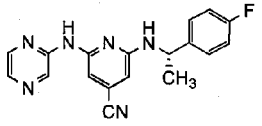
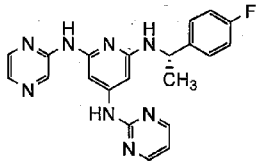
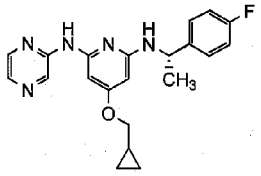
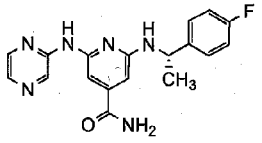
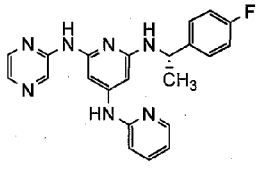
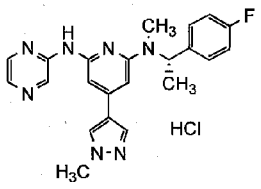
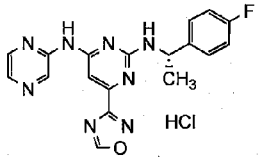
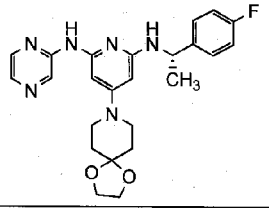
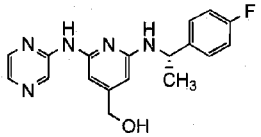
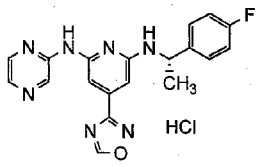
[0119]

[表6]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
106		113		120	
107		114		121	
108		115		122	
109		116		123	
110		117		124	
111		118		125	
112		119		126	

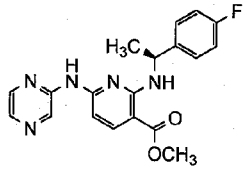
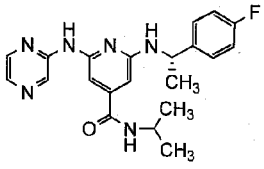
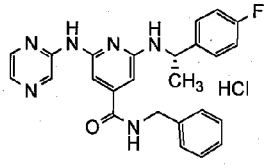
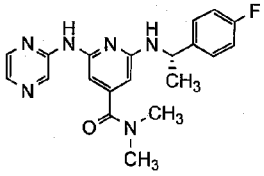
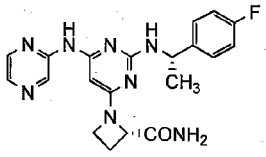
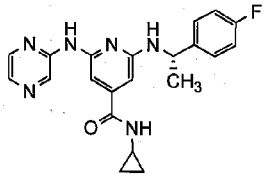
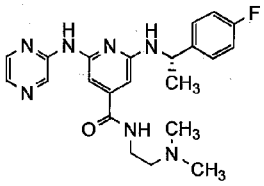
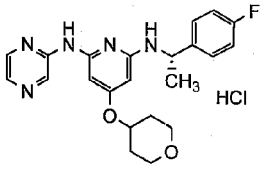
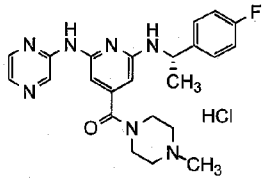
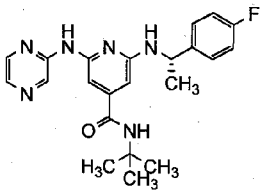
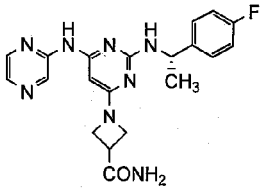
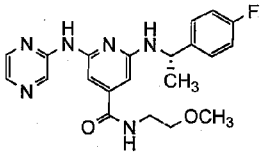
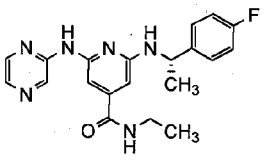
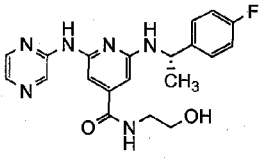
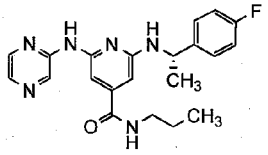
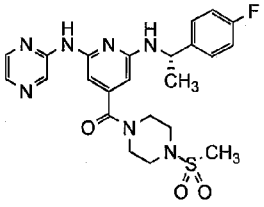
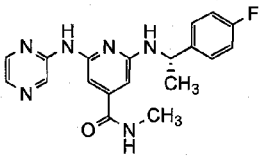
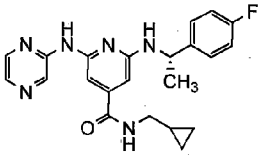
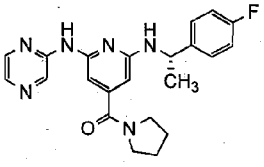
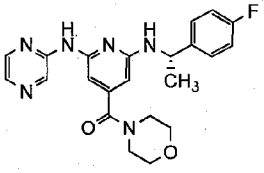
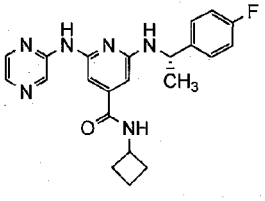
[0120]

[表 7]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
127		134		141	
128		135		142	
129		136		143	
130		137		144	
131		138		145	
132		139		146	
133		140		147	

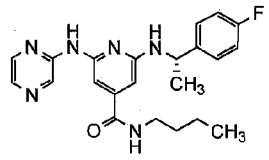
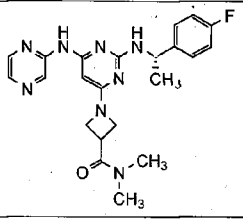
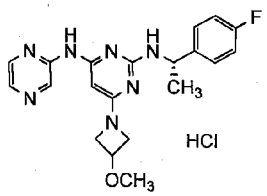
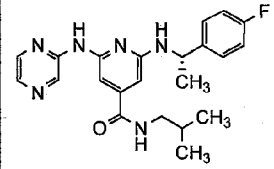
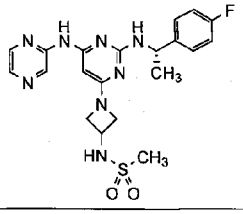
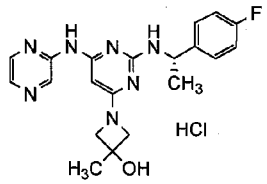
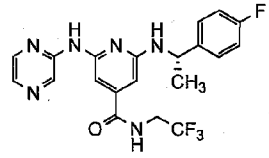
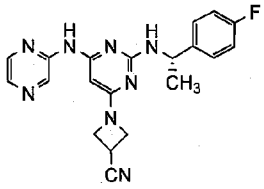
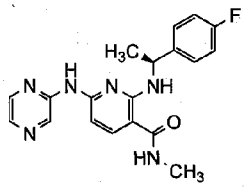
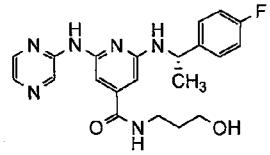
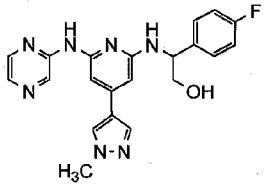
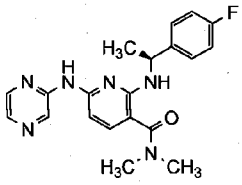
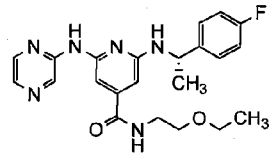
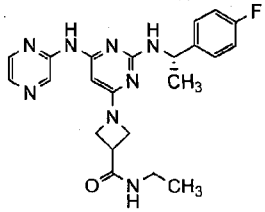
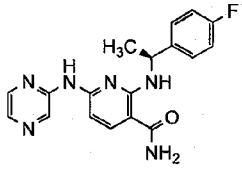
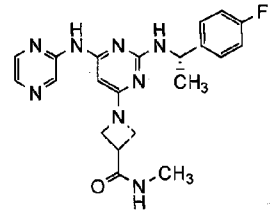
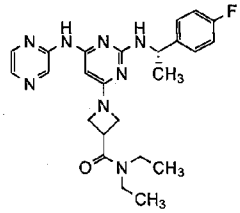
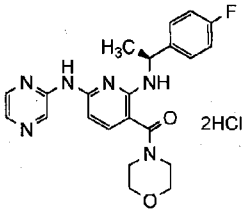
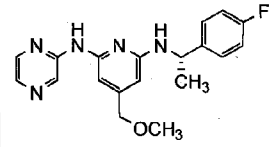
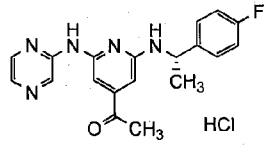
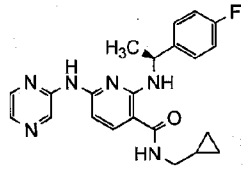
[0121]

[表 8]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
148		155		162	
149		156		163	
150		157		164	
151		158		165	
152		159		166	
153		160		167	
154		161		168	

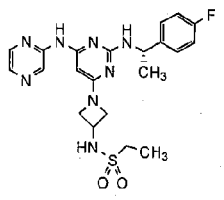
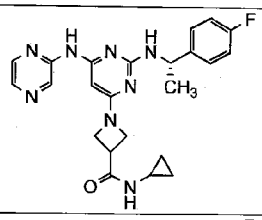
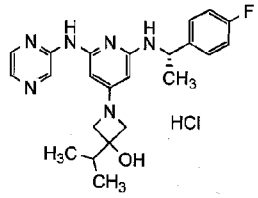
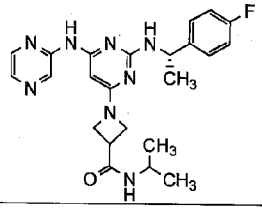
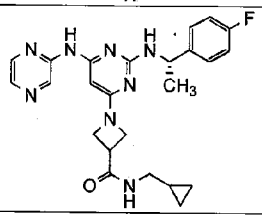
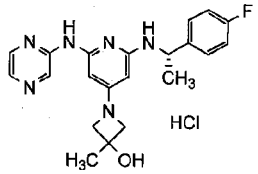
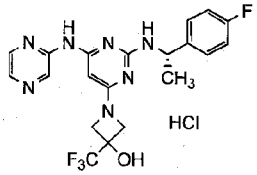
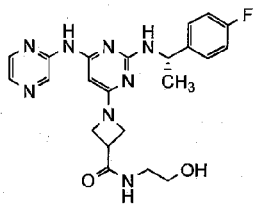
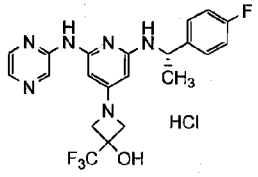
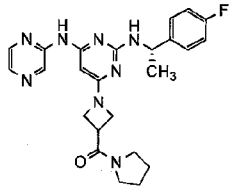
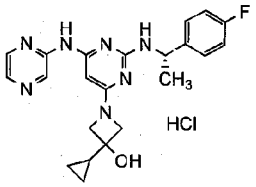
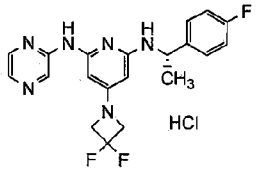
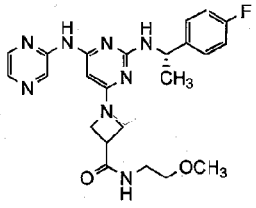
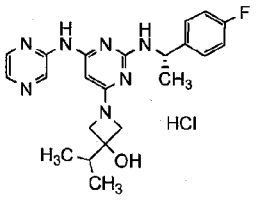
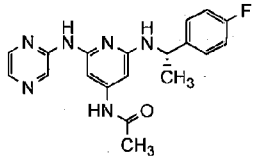
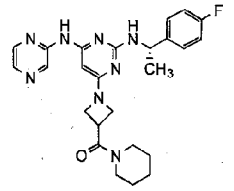
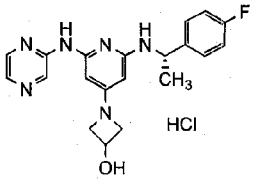
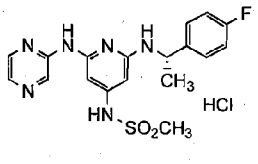
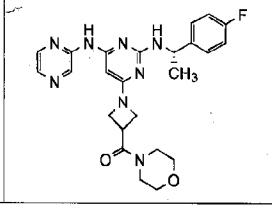
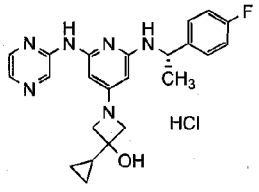
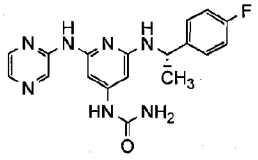
[0122]

[表9]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
169		176		183	
170		177		184	
171		178		185	
172		179		186	
173		180		187	
174		181		188	
175		182		189	

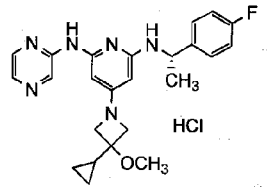
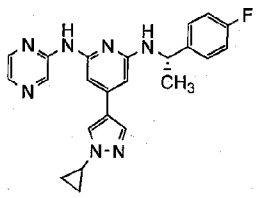
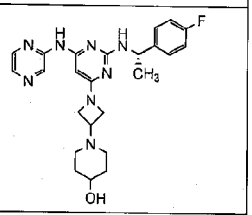
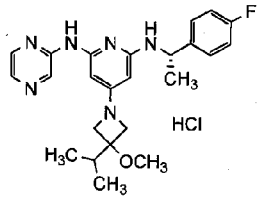
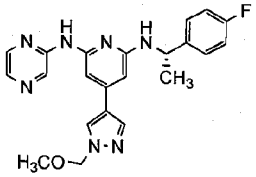
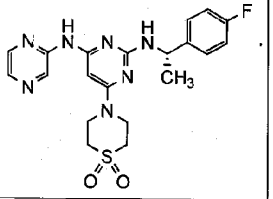
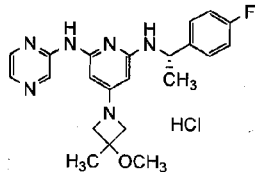
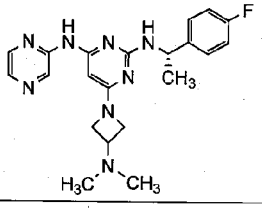
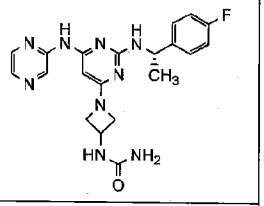
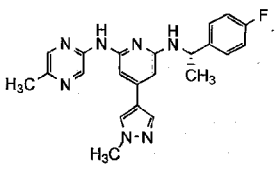
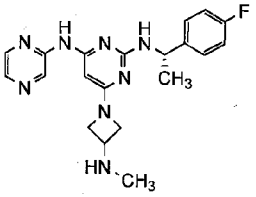
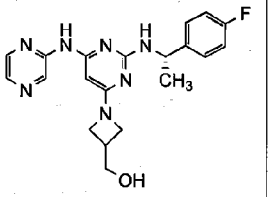
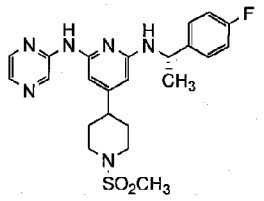
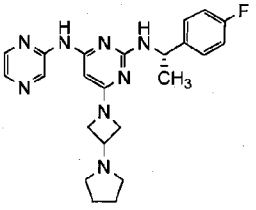
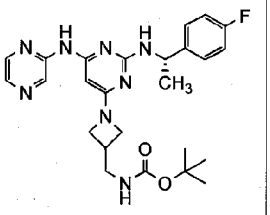
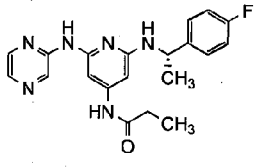
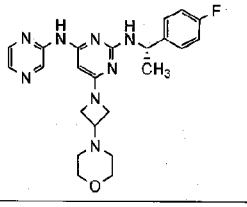
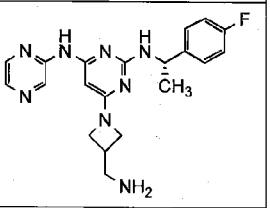
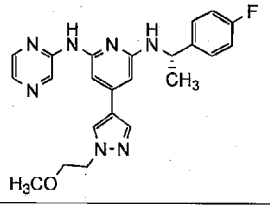
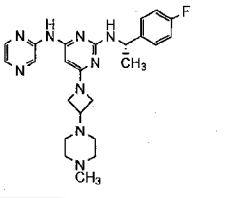
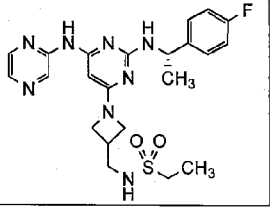
[0123]

[表10]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
190		197		204	
191		198		205	
192		199		206	
193		200		207	
194		201		208	
195		202		209	
196		203		210	

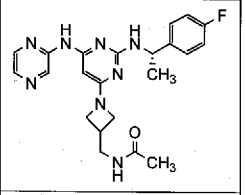
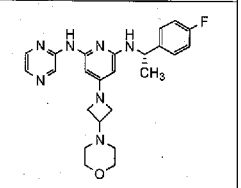
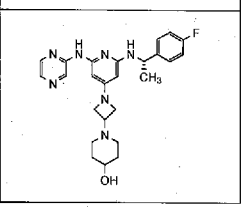
[0124]

[表 11]

実施例	構造式	実施例	構造式	実施例	構造式
211		218		225	
212		219		226	
213		220		227	
214		221		228	
215		222		229	
216		223		230	
217		224		231	

[0125]

[表 12]

実施例	構造式
232	
233	
234	

[01 26] 試験例 1 ＲＯＳチロシンキナーゼ阻害活性試験

[01 27] 1．被験物質の調製

被験物質はジメチルスルホキシド (ＤＭＳＯ) で１０ｍＭに溶解し、さらに測定濃度の１００倍の濃度 (１０、１μＭ) になるようにＤＭＳＯで希釈した。さらにアツセィバッファーで２５倍に希釈して被験物質溶液とした。陰性コントロールにはＤＭＳ０をアツセィバッファーで２５倍に希釈した溶液を用いた。アツセィバッファーには (２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ (ｐＨ７．５)、０．０１ (ｖ/ ｖ) % ＴｒｉｔｏｎＸ-１００、２ｍＭ ジチオスレィトール) を用いた。

２．ＲＯＳチロシンキナーゼ活性の測定

[01 28] 該活性の測定にはｏｆｆ—ｃｈｉｐ Ｍｏｂｉｌｉｔｙ Ｓｈｉｆｔ Ａｓｓａｙ (ＭＳＡ) 法を用いた。アツセィバッファーにて調製した終濃度の４倍濃度の被験物質溶液５μＬ、アツセィバッファーに溶解した終濃度の４倍濃度の基質/ ＡＴＰ/ 金属溶液 (２００μＭ ＡＴＰ ２０ｍＭ $MgCl_2$ ４０００ｎＭ ペプチド基質) ５μＬおよびアツセィバッファーに溶解した終濃度の２倍濃度のＲＯＳチロシンキナーゼ溶液１０μＬをポリプロピレ

ン製３８４ウェルプレートのウェル内で混合し、室温にて１時間反応させた（ｎ＝２）。キナーゼなしのウェルをバックグラウンドウェルとした。反応終了後、６０从1のＴｅｒｍｉｎａｔｉｏｎ Ｂｕｆｆｅｒ（ＱｕｉｃｋＳｃｏｕｔ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ Ａｓｓｉｓｔ ＭＳＡ；Ｃａｒｎａ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を添加して反応を停止させた。反応溶液中の基質ペプチドとリン酸化ペプチドをＬａｂＣｈｉｐ３０００ ｓｙｓｔｅｍ（Ｃａｌｉｐｅｒ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ）にて分離、定量した。

[01 29] ３．測定結果の解析

上記システムにより定量された基質ペプチド及びリン酸化ペプチドの蛍光強度は、波形データのピークの高さとして表現される。キナーゼの阻害率（％）は、基質ペプチドピークの高さ（S）とリン酸化ペプチドピークの高さ（P）を用いて、[（1_{薬剤入りウェルの[P/（P＋S）]の平均値—バックグラウンドウェルの[P/（P＋S）]の平均値}）/{薬剤濃度０のウェルの[P/（P＋S）]の平均値ーバックグラウンドウェルの[P/（P＋S）]の平均値}] x １００で算出された。

[01 30] 表１３に実施例化合物の１００ｎＭ、及び１０ｎＭにおけるＲｏｓキナーゼに対する阻害率（％ｉｎｈ）を示す。

[01 3 1]

ほ 13]

実施例	ROS阻害作用 (%inh, 100nM)	ROS阻害作用 (%inh, 10nM)
4	100.7	92.6
7	100.9	94.9
8	100.7	94.0
11	95.3	56.8
12	98.1	73.4
14	65.8	16.8
19	96.4	58.5
21	74.4	19.2
23	83.0	32.1
27	98.9	71.8
29	96.5	64.4
35	81.3	29.8
37	100.7	86.7
39	98.1	80.4
54	30.5	2.4
64	70.5	20.3
65	99.2	82.5
72	97.1	64.8
75	46.4	4.4
78	87.4	43.6
87	45.8	7.6
92	70.5	23.9
95	85.1	34.5
96	86.0	36.1
97	28.7	8.5
101	65.8	21.6
107	95.4	58.4
113	100.8	79.2
114	96.0	56.9

実施例	ROS阻害作用 (%inh, 100nM)	ROS阻害作用 (%inh, 10nM)
115	99.9	85.9
116	92.6	47.2
117	93.4	55.2
118	90.6	48.2
119	84.7	33.6
120	87.4	36.4
123	99.5	76.2
126	98.8	78.8
127	97.2	65.0
130	62.4	19.9
136	100.8	88.6
138	97.9	63.6
139	94.0	50.9
145	97.2	60.8
148	88.7	38.3
151	95.8	62.6
153	36.6	8.3
154	44.2	8.5
156	74.4	23.0
164	33.0	5.5
179	98.2	67.4
187	91.3	42.0
189	72.7	25.0
203	97.8	70.4
204	98.5	77.0
205	94.7	61.0
213	99.5	79.0
214	84.4	29.9
215	94.7	58.7

上記の通り、本発明化合物及びその医薬上許容される塩は、ＲＯＳチロシンキナーゼ阻害活性を有することが明らかである。

[0132] 製剤例 1

錠剤 (内服錠)

処方１錠８０ｍｇ 中

実施例１の本発明化合物	５．０ｍｇ
トウモロコシ澱粉	４６．６ｍｇ
結晶セルロース	２４．０ｍｇ
メチルセルロース	４．０ｍｇ

ステアリン酸マグネシウム　　０．４ｍｇ

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

製剤例２

錠剤　(内服錠)

処方１錠８０ｍｇ　中

実施例２の本発明化合物　　５．Ｏｍｇ

トウモロコシ澱粉　　４６．６ｍｇ

結晶セルロース　　２４．Ｏｍｇ

メチルセルロース　　４．Ｏｍｇ

ステアリン酸マグネシウム　　０．４ｍｇ

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

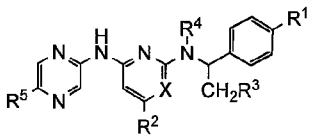
産業上の利用可能性

[0133] 上記の通り、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、ＲＯＳチロシンキナーゼ阻害活性を有することから、本発明化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、例えば、慢性骨髄単球性白血病、神経膠腫、髄膜腫、非小細胞肺癌の予防剤又は治療剤として用いることができる。

請求の範囲

[請求項1] 次の（Ｉ）又は（ＩＩ）のいずれかの場合である、次の一般式［１］で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するＲＯＳチロシンキナーゼ阻害剤。

[化1]



［1］

（Ｉ）

Ｘは、ＣＨ又はＮを表す。

Ｒ[1]は、ハロゲンを表す。

Ｒ[2]は、

（１）Ｈ、

（２）ハロゲン、

（３）シアノ、

（４）次の一般式［２］で表される基、

[化2]



［2］

（式中、＊は、結合位置を表す。Ｒ[C]、Ｒ[D]、ＲEは、同一又は異なって、（ａ）Ｈ、若しくは（ｂ）ヒドロキシ若しくはアルコキシで置換されていてもよいアルキルを表すか、又は、Ｒ[C]、Ｒ[D]、ＲEのうち２つの基が隣接するＣと一緒になり、残り１つの基がＨとなって、１個のＮを含む飽和複素環式基を表す。かかる飽和複素環式基は、アルキルスルホニルで置換されていてもよい。）、

（５）次の一般式［３］で表される基、

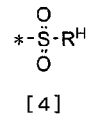
[化3]



[3]

(式中、*は、前記と同義である。R^F、R^Gは、同一又は異なって、(a) H、(b) ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、飽和環状アミノ基、アルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリール、アルキルで置換されていてもよいヘテロアリール、テトラヒドロフラニル、及びカルバモイルからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいアルキル、(c) アルキルカルボニル、(d) アルキルスルホニル、(e) カルバモイル、若しくは(f) アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールを表すか、又は、R^FとR^Gが隣接するNと一緒になって、飽和環状アミノ基を表す。かかる飽和環状アミノ基は、(a) ハロゲン、(b) シアノ、(c) ヒドロキシ、(d) ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、及びアルキルカルボニルアミノからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいアルキル、(e) シクロアルキル、(f) ハロアルキル、(9) アルコキシ、(h) オキソ、(i) 次の一般式[4]で表される基、

[化4]



[4]

(式中、*は、前記と同義である。R^Hは、アルキル又はアリールを表す)、(j) 次の一般式[5]で表される基、

[化5]



[5]

(式中、*は、前記と同義である。RリRJは、同一又は異なって、H、アルキル、カルバモイル、アルキルカルボニル、又はアルキルスルホニルを表す。)、 (k)次の一般式[6]で表される基、

[化6]



[6]

(式中、*は、前記と同義である。RKは、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、 (シクロアルキル)アルキルアミノ、 (ヒドロキシアルキル)アミノ、 (アルコキシアルキル)アミノ、アルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、又は飽和環状アミノ基を表す)、及び (l)ヒドロキシで置換されていてもよい飽和環状アミノ基からなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよく、又は次の一般式[7A]若しくは[7B]で表される基とスピロ結合していてもよい。

[化7]



[7A] [7B]

(式中、*は、前記と同義である。))、

(6)次の一般式[8]で表される基、

[化8]

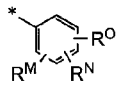


[8]

（式中、＊は、前記と同義である。ＲＬは、（ａ）アルキル、（ｂ）ヒドロキシ、（ｃ）アルコキシ、（ｄ）アルキル若しくはアルキルスルホニルで置換されていてもよい飽和環状アミノ基、又は（ｅ）アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ァラルキル、ハロアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される１若しくは２個の基で置換されていてもよいアミノを表す。）、

（７）次の一般式［９］で表される基、

[化9]



［９］

（式中、＊は、前記と同義である。R^M、R^N、Ｒｏは、同一又は異なって、Ｈ、ハロゲン、シァノ、アルコキシ、カルバモイル、スルファモイル、モノアルキルアミノスルホニル、若しくは、アルキルスルホニルを表すか、又はR^M、R^N、Ｒｏのうち２つの基が一緒になってメチレンジオキシを表す。）、

（８）―ＯＲＰ（ＲＰは、ヒドロキシ、ジアルキルァミノ、アルコキシ、テトラヒドロフラニル、及びシクロアルキルからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキル、又は、ヒドロキシで置換されていてもよく、１個の０を含んでいてもよい飽和環式基を表す。）、又は

（９）シァノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル、アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ァラルキル、ヒドロキシカルボニル及びアルコキシアルキルからなる群から選択される１若しくは２個の基で置換されていてもよいヘテロアリールを表す。

R^3は、Ｈ又はヒドロキシを表す。

R^4は、Ｈ又はアルキルを表す。

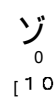
R^5は、Ｈ又はアルキルを表す。

（ＩＩ）

Ｘは、―ＣＲＡを表す。

ＲＡは、次の一般式［１０］で表される基、

[化10]



[10]

（式中、＊は、前記と同義である。ＲＢは、（ａ）アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から選択される１若しくは２個の基で置換されていてもよいアミノ、（ｂ）アルコキシ、（ｃ）ヒドロキシ、又は（ｄ）飽和環状アミノ基を表す。）

R^1は、ハロゲンを表す。

R^2は、Ｈを表す。

R^3は、Ｈ又はヒドロキシを表す。

R^4は、Ｈ又はアルキルを表す。

R^5は、Ｈ又はアルキルを表す。

[請求項2] 次の［ｉ］又は［ｉｉ］のいずれかの場合である、請求項１記載の一般式［１］で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するＲＯＳチロシンキナーゼ阻害剤。

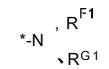
［ｉ］

ＸがＣＨ又はＮ、

R^2が、

（１）次の一般式［１１］で表される基、

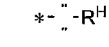
[化 11]



[11]

(式中、* は、結合位置を表す。R^{F1}、R^{G1}は、同一又は異なって、(a) H、(b) ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、飽和環状アミノ基、アルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリール、アルキルで置換されていてもよいヘテロアリール、テトラヒドロフラニル、及びカルバモイルからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいアルキル、(c) アルキルカルボニル、(d) アルキルスルホニル、(e) カルバモイル、若しくは (f) アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールを表すか、又は、R^{F1}とR^{G1}が隣接するNと一緒になって、飽和環状アミノ基を表す。かかる飽和環状アミノ基は、(a) ハロゲン、(b) シアノ、(c) ヒドロキシ、(d) ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、及びアルキルカルボニルアミノからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいアルキル、(e) シクロアルキル、(f) ハロアルキル、(9) アルコキシ、(h) オキソ、(i) 次の一般式 [4] で表される基、

[化 12]



[4]

(式中、* は、前記と同義である。RHは、アルキル又はアリールを表す)、(j) 次の一般式 [5] で表される基、

[化 13]



[5]

（式中、＊は、前記と同義である。ＲリＲ^{J}は、同一又は異なって、Ｈ、アルキル、カルバモイル、アルキルカルボニル、又はアルキルスルホニルを表す。）、（ｋ）次の一般式［６］で表される基、

[化 14]



[6]

（式中、＊は、前記と同義である。Ｒ^{K}は、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、（シクロアルキル）アルキルアミノ、（ヒドロキシアルキル）アミノ、（アルコキシアルキル）アミノ、アルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、又は飽和環状アミノ基を表す）、及び（ｌ）ヒドロキシで置換されていてもよい飽和環状アミノ基からなる群から選択される１又は２個の基で置換されていてもよい。）、

（２）次の一般式［８］で表される基、

[化 15]

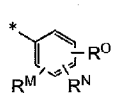
[8]

（式中、＊は、前記と同義である。ＲＬは、（ａ）アルキル、（ｂ）ヒドロキシ、（ｃ）アルコキシ、（ｄ）アルキル若しくはアルキルスルホニルで置換されていてもよい飽和環状アミノ基、又は（ｅ）アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、アラルキル、ハロアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される１若しくは２個の基

で置換されていてもよいアミノを表す。）、

（３）次の一般式［９］で表される基、

[化16]



[9]

（式中、＊は、前記と同義である。R^M、R^N、Roは、同一又は異なって、Ｈ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、カルバモイル、スルファモイル、モノアルキルアミノスルホニル、若しくは、アルキルスルホニルを表すか、又はR^M、R^N、Roのうち２つの基が一緒になってメチレンジオキシを表す。）、

（４）－０R^{P1}（式中、R^{PL}は、ヒドロキシ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、テトラヒドロフラニル、及びシクロアルキルからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキルを表す。）、又は

（５）シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル、アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、アラルキル、ヒドロキシカルボニル及びアルコキシアルキルからなる群から選択される１若しくは２個の基で置換されていてもよいヘテロアリール。

［ｉｉ］

Ｘが、＿ＣＲＡ、

ＲＡが、次の一般式［１０］で表される基、

[化17]

[10]

（式中、＊は、前記と同義である。ＲＢが、（ａ）アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、及びアルコキシアルキルか

らなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいアミノ、(b)アルコキシ、(c)ヒドロキシ、又は(d)飽和環状アミノ基を表す。)

R^2が、

[請求項3] Xが CHであり、

R^2が、

(1)次の一般式[11]で表される基、

[化18]



[11]

(式中、*は、結合位置を表す。R^{F1}、R^{G1}は、同一又は異なって、(a)H、(b)ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、飽和環状アミノ基、アルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリール、アルキルで置換されていてもよいヘテロアリール、テトラヒドロフラニル、及びカルバモイルからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいアルキル、(c)アルキルカルボニル、(d)アルキルスルホニル、(e)カルバモイル、若しくは(f)アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールを表すか、又は、R^{F1}とR^{G1}が隣接するNと一緒になって、飽和環状アミノ基を表す。かかる飽和環状アミノ基は、(a)ハロゲン、(b)シアノ、(c)ヒドロキシ、(d)ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、及びアルキルカルボニルアミノからなる群から選択される1若しくは2個の基を置換されていてもよいアルキル、(e)シクロアルキル、(f)ハロアルキル、(9)アルコキシ、(h)オキソ、(i)次の一般式[4]で表される基、

[化19]



[4]

(式中、*は、前記と同義である。RHは、アルキル又はアリールを表す)、 (j)次の一般式[5]で表される基、

[化20]



[5]

(式中、*は、前記と同義である。R リ RJは、同一又は異なって、H、アルキル、カルバモイル、アルキルカルボニル、又はアルキルスルホニルを表す。)、 (k)次の一般式[6]で表される基、

[化21]



[6]

(式中、*は、前記と同義である。RKは、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、 (シクロアルキル)アルキルアミノ、 (ヒドロキシアルキル)アミノ、 (アルコキシアルキル)アミノ、アルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、又は飽和環状アミノ基を表す)、及び (l)ヒドロキシで置換されていてもよい飽和環状アミノ基からなる群から選択される1又は2個の基で置換されていてもよい。)、

(2)次の一般式[8]で表される基、

[化22]

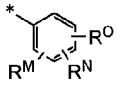


[8]

（式中、＊は、前記と同義である。ＲＬは、（ａ）アルキル、（ｂ）ヒドロキシ、（ｃ）アルコキシ、（ｄ）アルキル若しくはアルキルスルホニルで置換されていてもよい飽和環状アミノ基、又は（ｅ）アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ァラルキル、ハロアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される１若しくは２個の基で置換されていてもよいアミノを表す。）、

（３）次の一般式［９］で表される基、

[化23]



［９］

（式中、＊は、前記と同義である。R^M、R^N、Ｒｏは、同一又は異なって、Ｈ、ハロゲン、シァノ、アルコキシ、カルバモイル、スルファモイル、モノアルキルアミノスルホニル、若しくは、アルキルスルホニルを表すか、又はR^M、R^N、Ｒｏのうち２つの基一緒になってメチレンジオキシを表す。）、

（４）－０R^{p1}（式中、R^{p1}は、ヒドロキシ、ジアルキルァミノ、アルコキシ、テトラヒドロフラニル、及びシクロアルキルからなる群から選択される基で置換されていてもよいアルキルを表す。）、又は（５）シァノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル、アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ァラルキル、ヒドロキシカルボニル及びアルコキシアルキルからなる群から選択される１若しくは２個の基で置換されていてもよいヘテロァリールである化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、請求項１記載の一般式［１］で表されるＲ０Ｓチロシンキナーゼ阻害剤。

[請求項4] 次の化合物（１）～（２２９）からなる群から選択される請求項１記

載の一般式［１］で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、ＲＯＳチロシンキナーゼ阻害剤。

（１）　（Ｓ）－４－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２＿イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピペラジン－２―オン、

（２）　Ｎ＿｛（Ｓ）＿１＿［２―｛［（Ｓ）＿１＿（４―フルオロフエニル）エチル］アミノ｝－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン－４＿イル］ピロリジン－３―イル｝アセトアミド、

（３）　（Ｓ）－６－（３，３―ジフルオロアゼチジン―１＿イル）－Ｎ^2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^4＿（ビラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（４）　（Ｓ）－Ｎ^2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－４－（１＿メチル＿１Ｈ＿ピラゾール－４＿イル）＿Ｎ^6＿（ビラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（５）　（Ｓ）－Ｎ$^{2'}$＿［１＿（４―フルオロフェニル）エチル］－Ｎ$^{6'}$－（ピラジン＿２＿イル）＿３，４'―ビビリジン－２'，６'―ジアミン、

（６）　（Ｓ）－Ｎ$^{2'}$＿［１＿（４―フルオロフェニル）エチル］＿６＿メトキシ＿Ｎ$^{6'}$＿（ピラジン＿２＿イル）＿３，４'―ビピリジン－２'，６'―ジアミン、

（７）　（Ｓ）－２'＿［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６'－（ピラジン＿２＿イルアミノ）＿３，４'―ビビリジン－６―オール、

（８）　（Ｓ）－Ｎ^2－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－４－（オキサゾール＿５＿イル）－Ｎ^6－（ピラジン＿２＿イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（９）　（Ｓ）―６―クロロ－Ｎ^2―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^4＿（ピラジン＿２＿イル）ピリミジン＿２，４―ジ

ァミン、

（１０）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－６－［４－（メチルスルホニル）フエニル］＿Ｎ４＿（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジァミン、

（１１）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ４―（ピラジン―２―イル）－６―（１Ｈ―ピラゾール－４―イル）ピリミジン－２，４―ジァミン、

（１２）　（Ｓ）－２－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―イルァミノ）ピリジン－４―イルオキシ｝エタノール、

（１３）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ^{4}―（ピラジン－２―イル）－６―（ピリジン－３―イル）ピリミジン－２，４―ジァミン、

（１４）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ^{4}―（ピラジン－２―イル）－６―（ピリジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジァミン、

（１５）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ^{4}―（ピラジン－２―イル）－６―（ピリジン－４―イル）ピリミジン－２，４―ジァミン、

（１６）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―イルァミノ）ピリミジン－４―イル｝ピロリジン－２―オン、

（１７）　（Ｓ）－４－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―イルァミノ）ピリミジン－４―イル｝ピペラジン－２，６―ジオン、

（１８）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―イルァミノ）ピリミジン－４―イル｝テトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）―オン、

（１９）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ^{4}―（ピラジン―２―イル）－６―（ピロリジン－１―イル）ピリミジン＿２，４―ジアミン、

（２０）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―６―モルホリノ－Ｎ^{4}―（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（２１）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝イミダゾリジン－２―オン、

（２２）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―６―（オキサゾール＿５＿イル）―Ｎ^{4}―（ピラジン―２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（２３）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－６－（６―メトキシピリジン＿３＿イル）＿Ｎ^{4}＿（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（２４）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ^{4}―（ピラジン－２―イル）－６―（１Ｈ―ピラゾール－３―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（２５）　（Ｓ）－４－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］－６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピリジン―２―オール、

（２６）　（Ｓ）－５－｛２＿［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］－６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピリジン―２―オール、

（２７）　Ｎ―（（Ｒ）＿１＿｛２＿［（Ｓ）＿１＿（４―フルオロフエニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン－４－イル｝ピロリジン－３―イル）アセトアミド、

（２８）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］

—Ｎ６—（ピラジン—２—イル）－４—（１Ｈ—ピラゾール－４—イル）ピリジン－２，６—ジアミン、

（２９）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４—フルオロフェニル）エチル］—Ｎ６—（ピラジン—２—イル）－４—（１Ｈ—ピラゾール－３—イル）ピリジン－２，６—ジアミン、

（３０）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４—フルオロフェニル）エチル］－６－［３－（メチルスルホニル）フエニル］＿Ｎ４＿（ピラジン－２—イル）ピリミジン－２，４—ジアミン、

（３１）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４—フルオロフェニル）エチル］－４－［４－（メチルスルホニル）フエニル］＿Ｎ６＿（ピラジン－２—イル）ピリジン－２，６—ジアミン、

（３２）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４—フルオロフェニル）エチル］－４－（１＿イソプロピル＿１Ｈ＿ピラゾール—４＿イル）＿Ｎ６＿（ピラジン－２—イル）ピリジン－２，６—ジアミン、

（３３）　Ｎ＿｛（Ｓ）＿１＿［２—｛［（Ｓ）＿１＿（４—フルオロフエニル）エチル］アミノ｝－６－（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリジン－４＿イル］ピロリジン－３—イル｝アセトアミド、

（３４）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４—フルオロフェニル）エチル］—４—モルホリノ－Ｎ６—（ピラジン－２—イル）ピリジン－２，６—ジアミン、

（３５）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４—フルオロフェニル）エチル］—Ｎ６—（ピラジン—２—イル）－４—チオモルホリノピリジン－２，６—ジアミン、

（３６）　（Ｓ）－３－｛２＿［１－（４—フルオロフェニル）エチルアミノ］—６—（ピラジン－２—イルアミノ）ピリジン－４—イル｝プロパン—１—オール、

（３７）　（Ｓ）－Ｎ－（１—｛２－［１—（４—フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン－

４―イル｝アゼチジン―３_イル）アセトアミド、

（３８）　（Ｓ）―６―（アゼチジン―１―イル）―Ｎ２―［１―（４_フルオロフェニル）エチル］_Ｎ４_（ピラジン_２_イル）ピリミジン_２，４―ジアミン、

（３９）　（Ｓ）-６-（３_フルオロアゼチジン―１_イル）―Ｎ２-［１-（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ４_（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（４０）　（Ｓ）-１-｛２_［１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２_イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝アゼチジン_２―オン、

（４１）　（Ｓ）-４-（１―エチル―１Ｈ-ピラゾール_４―イル）-Ｎ２-［１-（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ６_（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（４２）　（Ｓ）-Ｎ２-［１-（４―フルオロフェニル）エチル］-４-（１_メチル_１Ｈ_ピラゾール－５_イル）_Ｎ６_（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（４３）　（Ｓ）-４-（１-（シクロプロピルメチル）_１Ｈ―ピラゾール_４_イル）_Ｎ２_［１-（４―フルオロフェニル）エチル］_Ｎ６―（ピラジン－２―イル）ピリジン－２，６―ジアミン、

（４４）　（Ｓ）-Ｎ２-［１-（４―フルオロフェニル）エチル］-Ｎ４-（ピラジン_２_イル）_６_（チアゾール_５_イル）ピリミジン_２，４―ジアミン、

（４５）　１-｛２-［（Ｓ）-１-（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２_イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピロリジン_３_オール

（４６）　（Ｓ）-Ｎ２-［１-（４―フルオロフェニル）エチル］-Ｎ４-（５―メチルチアゾール_２_イル）_Ｎ６_（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４，６―トリアミン、

（４７）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４＿フルオロフェニル）エチル］－Ｎ^{6}－（ピラジン＿２＿イル）＿４，５'―ビピリミジン－２，６―ジアミン、

（４８）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―６―（２―メトキシチアゾール－５―イル）－Ｎ$_{4}$＿（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（４９）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－Ｎ^{4}－（ピラジン＿２＿イル）＿６＿（チアゾール＿２＿イル）ピリミジン＿２，４―ジアミン、

（５０）　（Ｓ）－５－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピコリノニトリル、

（５１）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピペリジン＿４＿カルボキサミド、（５２）　（Ｓ）－５－｛２＿［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン―２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピコリンアミド、

（５３）　４－｛２＿［（Ｓ）－１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピペラジン＿２＿カルボキサミド、（５４）　６－（３―アミノピロリジン－１―イル）－Ｎ$_{2}$―［（Ｓ）―１―（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ$_{4}$＿（ピラジン＿２＿イル）ピリミジン＿２，４―ジアミン、

（５５）　Ｎ―（１―｛２－［（Ｓ）―１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピロリジン＿３＿イル）メタンスルホンアミド、

（５６）　（Ｓ）－２－（｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―

ィル｝（２―ヒドロキシエチル）アミノ）エタン_１_オール、

（５７）（Ｓ）-N^4-［２-（ジメチルアミノ）エチル］―Ｎ２_［１―（４―フルオロフェニル）エチル］$_{N6}$_（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４，６―トリアミン、

（５８）１-｛２-［（Ｓ）-１-（４_フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピペリジン_３_カルボキサミド、（５９）（Ｓ）-１-｛２-［（Ｓ）-１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン_４―イル｝ピロリジン－２―カルボキサミド、

（６０）（Ｓ）-N^2-［１-（４―フルオロフェニル）エチル］-６-［４-（メチルスルホニル）ピペラジン_１_イル］_N^4_（ピラジン－２―イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（６１）（Ｓ）-N^2-［１-（４―フルオロフェニル）エチル］―N^4―（ピラジン―２―イル）―６―（１Ｈ_ピロール―３―イル）ピリミジン_２，４―ジアミン、

（６２）（Ｒ）-１-｛２-［（Ｓ）-１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン―４―イル｝―４_ヒドロキシピロリジン－２―オン、

（６３）N^2-［（Ｓ）-１-（４_フルオロフェニル）エチル］―N^4―（ピラジン―２―イル）-N^6_［（テトラヒドロフラン－２_イル）メチル］ピリミジン_２，４，６_トリアミン

（６４）（（Ｓ）-１-｛２-［（Ｓ）-１-（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピロリジン_２_イル）メタノール、

（６５）（（Ｒ）_１_｛２_［（Ｓ）_１_（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］_６_（ピラジン_２_イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピロリジン_２_イル）メタノール、

（６６）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピペリジン－４－オール、

（６７）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝アゼチジン―３－オール、

（６８）　１－｛２－［（Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ピペリジン－３－オール、

（６９）　（Ｓ）－５－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝ニコチノニトリル、

（７０）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－Ｎ^{4}－（ピラジン－２－イル）－６－（２Ｈ―テトラゾール－５－イル）ピリミジン－２，４―ジアミン、

（７１）　（Ｓ）―Ｎ^{4}―（２―アミノエチル）－Ｎ^{2}―［１―（４―フルオロフェニル）エチル］－Ｎ^{6}－（ピラジン－２－イル）ピリミジン－２，４，６－トリアミン、

（７２）　（Ｓ）－Ｎ－（２－｛２－［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ｝エチル）メタンスルホンアミド、

（７３）　（Ｓ）－Ｎ－（２－｛２－［１―（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］－６－（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ｝エチル）アセトアミド、

（７４）　（Ｓ）－２－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２－イルアミノ）ピリミジン－４―イルアミノ｝アセトアミド、

（７５）　（Ｓ）－４－｛２－［１－（４―フルオロフェニル）エチ

ルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリミジン－4 —ィル｝ベンズアミド、

（７６） （Ｓ）- 3 - ｛2 - [1 - （4 —フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリミジン－4 —ィル｝ベンゾニトリル、

（７７） （Ｓ）- N^2 - [1 - （4 —フルオロフェニル）エチル] —6 —（フラン－3 —ィル）－ N^4 —（ピラジン－2 —ィル）ピリミジン_２，4 —ジァミン、

（７８） （Ｓ）- 1 - ｛2 _ [1 - （4 —フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリミジン－4 —ィル｝ピペリジン_４_カルボン酸エチル、

（７９） （Ｓ）- 5 - ｛2 - [1 - （4 —フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリミジン－4 —ィル｝ニコチンアミド、

（８０） （Ｓ）- 1 - ｛2 _ [1 - （4 —フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリミジン－4 —ィル｝ピペリジン－4 －カルボン酸、

（８１） （Ｓ）- 2 － ｛2 - [（Ｓ）- 1 - （4 _ フルオロフェニル）エチルァミノ] － 6 - （ピラジン_２_ィルァミノ）ピリミジン_４_ィルァミノ｝－２—フエニルエタノール、

（８２） （Ｓ）- 2 － ｛2 - [（Ｓ）- 1 - （4 _ フルオロフェニル）エチルァミノ] － 6 - （ピラジン_２_ィルァミノ）ピリミジン_４_ィルァミノ｝－３—フエニルプロパン- １—オール、

（８３） （Ｒ）- 2 － ｛2 - [（Ｓ）- 1 - （4 _ フルオロフェニル）エチルァミノ] － 6 - （ピラジン_２_ィルァミノ）ピリミジン_４_ィルァミノ｝－４—メチルペンタン－１—オール、

（８４） （Ｓ）- 6 － [2 - （ジメチルァミノ）エトキシ] —N^2 _ [１—（4 —フルオロフェニル）エチル] _ N^4 _ （ピラジン－2

—ィル）ピリミジン－２，４—ジァミン、

（８５）　（Ｓ）－１－｛２＿［１－（４—フルオロフエニル）エチルァミノ］—６—（ピラジン－２＿ィルァミノ）ピリミジン－４—ィル｝－１Ｈ＿ピラゾール—４＿カルボン酸、

（８６）　（Ｓ）－３－｛２＿［１－（４—フルオロフエニル）エチルァミノ］—６—（ピラジン－２＿ィルァミノ）ピリミジン－４—ィル｝ベンズアミド、

（８７）　（Ｓ）－６－（ベンゾ［ｄ］１，３＿ジオキソール＿５＿ィル）＿Ｎ^{2}＿［１－（４—フルオロフエニル）エチル］＿Ｎ^{4}＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリミジン＿２，４—ジァミン、

（８８）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４—フルオロフエニル）エチル］—６—（２＿フルオロピリジン－４＿ィル）－Ｎ^{4}—（ピラジン－２—ィル）ピリミジン－２，４—ジァミン、

（８９）　Ｎ^{2}－［（Ｓ）－１－（４＿フルオロフエニル）エチル］—Ｎ^{4}—（ピラジン－２—ィル）－６—［（テトラヒドロフラン－２—ィル）メトキシ］ピリミジン－２，４—ジァミン、

（９０）　（Ｓ）－２－｛２＿［１－（４—フルオロフエニル）エチルァミノ］—６—（ピラジン－２—ィルァミノ）ピリミジン－４—ィルオキシ｝エタノール、

（９１）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４—フルオロフエニル）エチル］－Ｎ４－（ピラジン＿２＿ィル）＿Ｎ６＿［２－（ピロリジン＿１＿ィル）エチル］ピリミジン＿２，４，６＿トリアミン、

（９２）　（Ｓ）－３－｛２＿［１－（４—フルオロフエニル）エチルァミノ］—６—（ピラジン－２＿ィルァミノ）ピリミジン－４—ィル｝イソニコチンアミド、

（９３）　（Ｓ）－３－｛２＿［１－（４—フルオロフエニル）エチルァミノ］—６—（ピラジン－２＿ィルァミノ）ピリミジン－４—ィル｝イソニコチノニトリル、

（９４）　（Ｓ）－２－｛２－［（Ｓ）－１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリミジン＿４＿ィルァミノ｝＿３―メチルプタン－１＿オール、

（９５）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―クロロフエニル）エチル］－６－［４－（メチルスルホニル）ピペラジン＿１＿ィル］＿Ｎ４＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリミジン＿２，４―ジァミン、

（９６）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－｛２＿［（Ｓ）－１－（４―フルオロフエニル）エチルァミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリミジン＿４―ィルオキシ｝シクロヘキサノール、

（９７）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－Ｎ^{4}－［（５―メチルビラジン＿２＿ィル）メチル］＿Ｎ^{6}＿（ピラジン－２―ィル）ピリミジン－２，４，６―トリアミン、

（９８）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ^{4}―（フラン－２―ィルメチル）－Ｎ^{6}―（ピラジン－２―ィル）ピリミジン＿２，４，６＿トリアミン、

（９９）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－Ｎ^{4}－（ピラジン＿２＿ィル）＿Ｎ^{6}＿［１－（ピリジン＿３―ィル）エチル］ピリミジン＿２，４，６＿トリアミン、

（１００）　（Ｓ）－１－｛２＿［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリミジン－４―ィル｝－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン＿４＿オール、

（１０１）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ４―（ピラジン―２―ィル）－Ｎ６―（ピリジン―２―ィルメチル）ピリミジン－２，４，６―トリアミン、

（１０２）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―Ｎ４―（ピラジン―２―ィル）－Ｎ６―（ピリジン―３―ィルメチル）ピリミジン－２，４，６―トリアミン、

（１０３）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル

] —N4—（ピラジン—2 —ィル）—N6—（ピリジン—4 —ィルメチル）ピリミジン—2 ，4 ，6 — トリアミン、

（１０４） （Ｓ）_２_ {２_ [（Ｓ）_１_（４_フルオロフェニル）エチルァミノ] _６_（ピラジン_２_ィルァミノ）ピリミジン—4 —ィルァミノ} —3 —ヒドロキシプロパンアミド、

（１０５） （３Ｓ，４Ｓ）- １- {２_ [（Ｓ）- １-（４ —フルオロフェニル）エチルァミノ] _６_（ピラジン_２_ィルァミノ）ピリミジン_４ —ィル} ピロリジン—3 ，4 _ジオール、

（１０６） Ｎ2- [（Ｓ）- １-（４_フルオロフェニル）エチル] —N4—（ピラジン—2 —ィル）— 6 —（１，４ —ジオキサ—8 —ァザスピロ [４． ５] デカン_８_ィル）ピリミジン_２，４ —ジァミン、

（１０７） （Ｓ）- ８- {２- [１-（４_フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン—2 —ィルァミノ）ピリミジン—4 —ィル} —１，３ —ジオキソ—8 —ァザスピロ [４． ５] デカン—2 —オン、

（１０８） （Ｓ）- ４-（１ —ベンジル— １Ｈ- ピラゾール—4 _ィル）_Ｎ2_ [１-（４ —フルオロフェニル）エチル] _Ｎ6_（ピラジン—2 —ィル）ピリジン—2 ，6 —ジァミン、

（１０９） （Ｓ）- Ｎ2- [１-（４ —フルオロフェニル）エチル] - ６- [４-（フエニルスルホニル）ピペラジン_１_ィル] —N4- （ピラジン_２_ィル）ピリミジン_２，４ —ジァミン、

（１１０） （Ｓ）- ４- {２_ [１-（４ —フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン—2 —ィルァミノ）ピリジン—4 —ィル} ベンズアミド、

（１１１） （Ｓ）- Ｎ2- [１-（４ —フルオロフェニル）エチル] —N6—（ピラジン—2 —ィル）— 4 —（１Ｈ— ピロール—3 —ィル）ピリジン_２，６ —ジァミン、

（１１２）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４＿フルオロフェニル）エチル］－Ｎ^{6}－（ピラジン＿２＿ィル）ピリジン＿２，６―ジァミン、

（１１３）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－６－（４―メチル―１Ｈ―イミダゾール―１＿ィル）＿Ｎ４＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリミジン＿２，４―ジァミン、

（１１４）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―４―（４―メトキシフエニル）－Ｎ^{6}―（ピラジン－２―ィル）ピリジン＿２，６―ジァミン、

（１１５）　（Ｓ）―４―（４―フルオロフェニル）－Ｎ^{2}―［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿Ｎ^{6}＿（ピラジン＿２＿ィル）ピリジン＿２，６―ジァミン、

（１１６）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―４―メチル－Ｎ^{6}―（ピラジン－２―ィル）ピリジン－２，６－ジァミン、

（１１７）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリミジン－４―ィル｝－Ｎ－（メチルスルホニル）ピペリジン＿４＿カルボキサミド、

（１１８）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］―４―（フラン－３―ィル）－Ｎ６＿（ピラジン―２―ィル）ピリジン＿２，６―ジァミン、

（１１９）　（Ｓ）－Ｎ^{2}－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－４－［４－（メチルスルホニル）ピペラジン＿１＿ィル］―Ｎ６－（ピラジン－２―ィル）ピリジン－２，６―ジァミン、

（１２０）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリジン－４―ィル｝－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン＿４＿オール、

（１２１）　（Ｓ）－４－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エ

チルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリジン－4 —ィル} ベンゼンスルホンアミド、

（１２２） （Ｓ）- Ｎ2- [１- （４ —フルオロフェニル）エチル] _４_メトキシ_Ｎ6_（ピラジン_２_ィル）ピリジン_２，６ —ジァミン、

（１２３） ４- {２- [（１Ｓ）- １- （４_フルオロフェニル）エチルァミノ] _６_（ピラジン_２_ィルァミノ）ピリジン－４_ィル} _１ス6，４ —チオモルホリン－１，１—ジオン、

（１２４） （Ｓ）- １- {２- [１- （４_フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリジン－4 —ィル} ピペリジン_４_オール、

（１２５） （Ｓ）_１_（４_ {２_ [１_（４_フルオロフェニル）エチルァミノ] _６_（ピラジン_２_ィルァミノ）ピリジン－４ —ィル} _１，４_ジァゼパン－１—ィル）エタノン、

（１２６） （Ｓ）- Ｎ2- [１- （４ —フルオロフェニル）エチル] —Ｎ6—（ピラジン－2 —ィル）－Ｎ4—（ピリミジン－2 —ィル）ピリジン_２，４，６_トリアミン、

（１２７） （Ｓ）- Ｎ2- [１- （４ —フルオロフェニル）エチル] —Ｎ6—（ピラジン－2 —ィル）－Ｎ4—（ピリジン－2 —ィル）ピリジン_２，４，６_トリアミン、

（１２８） Ｎ2- [（Ｓ）- １- （４_フルオロフェニル）エチル] —Ｎ6—（ピラジン—2 —ィル）－４ —（１，４ —ジオキサ－８ —ァザスピロ [４．５] デカン_８_ィル）ピリジン_２，６ —ジアミン、

（１２９） （Ｓ）- ２- [１- （４_フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）イソニコチン酸メチルエステル、

（１３０） （Ｓ）- ４- {２_ [１－（４ —フルオロフェニル）エ

チルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリミジン－4 —ィル} _ N _ メチルベンゼンスルホンアミド、

（１３１） （S）- N²- [1- （4 —フルオロフェニル）エチル] - 4 - （4 —メチル— 1H—イミダゾール— 1 _ ィル）_ N⁶ _ （ピラジン－2 —ィル）ピリジン－2 ，6 —ジァミン、

（１３２） （S）- N²- [1- （4 —フルオロフェニル）エチル] - N⁴, N⁶—ジ (ピラジン _ 2 _ ィル）ピリジン _ 2 ，4 ，6 _ トリアミン、

（１３３） （S）- 4 - （シクロプロピルメトキシ）－N²— [1 - （4 —フルオロフェニル）エチル] _ N⁶ _ （ピラジン－2 —ィル）ピリジン _ 2 ，6 —ジァミン、

（１３４） （S）- N²- [1- （4 —フルオロフェニル）エチル] _ N² _ メチル _ 4 _ （1 —メチル－ 1H— ピラゾール _ 4 —ィル）- N⁶- （ピラジン _ 2 _ ィル）ピリジン _ 2 ，6 —ジァミン、

（１３５） （S）- {2- [1- （4 _ フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリジン－4 —ィル} メタノール、

（１３６） （S）- 2 - [1- （4 _ フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）イソニコチン酸、

（１３７） （S）- N²- [1- （4 —フルオロフェニル）エチル] - 4 - （2 —メトキシエトキシ）_ N⁶ _ （ピラジン _ 2 _ ィル）ピリジン _ 2 ，6 —ジァミン、

（１３８） （S）- 2 - [1- （4 _ フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリミジン－4 —カルボニトリル

（１３９） （S）- 2 - [1- （4 _ フルオロフェニル）エチルァミノ] _ 6 _ （ピラジン _ 2 _ ィルァミノ）イソニコチノニトリル、

（１４０） （S）- 2 - [1－（4 —フルオロフェニル）エチルァ

ミノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルァミノ）イソニコチンアミド、

（１４１） （Ｓ）- Ｎ^{2}- [１- （４―フルオロフェニル）エチル] - ６- （１，２，４ _ オキサジァゾール―３ _ ィル）_ Ｎ４ _ （ピラジン－２―ィル）ピリミジン－２，４―ジァミン、

（１４２） （Ｓ）- Ｎ^{2}- [１- （４―フルオロフェニル）エチル] - ４- （１，２，４ _ オキサジァゾール―３ _ ィル）_ Ｎ６ _ （ピラジン－２―ィル）ピリジン－２，６―ジァミン、

（１４３） （Ｓ）- ２- [１- （４―フルオロフェニル）エチルァミノ] ―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ニコチン酸メチル、

（１４４） （Ｓ）- ２- [１- （４―フルオロフェニル）エチルァミノ] ― Ｎ，Ｎ―ジメチル－６―（ピラジン－２― ィルァミノ）イソニコチンアミド、

（１４５） （Ｓ）- Ｎ- [２- （ジメチルァミノ）エチル] _ ２ _ [１- （４―フルオロフェニル）エチルァミノ] _ ６ _ （ピラジン－２― ィルァミノ）イソニコチンアミド、（１４６） （Ｓ）- Ｎ- ｔ―ブチル _ ２ _ [１- （４―フルオロフェニル）エチルァミノ] _ ６- （ピラジン－２―ィルァミノ）イソニコチンアミド、

（１４７） （Ｓ）_ Ｎ _ エチル _ ２ _ [１- （４―フルオロフェニル）エチルァミノ] _ ６ _ （ピラジン_ ２ _ ィルァミノ）イソニコチンアミド、

（１４８） （Ｓ）- {２- [１- （４ _ フルオロフェニル）エチルァミノ] ―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリジン－４―ィル} [４- （メタンスルホニル）ピペラジン_ １_ ィル] メタノン、

（１４９） （Ｓ）- {２- [１- （４ _ フルオロフェニル）エチルァミノ] ―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリジン－４―ィル} （ピロリジン_ １_ ィル）メタノン、

（１５０） （Ｓ）- ２- [１- （４ _ フルオロフェニル）エチルァミノ] ―Ｎ―イソプロピル－６―（ピラジン－２ _ ィルァミノ）イソ

ニコチンアミド、

（１５１）　（Ｓ）＿１＿｛２＿［（Ｓ）＿１＿（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）ピリミジン―４―イル｝アゼチジン―２＿カルボキサミド、

（１５２）　（Ｓ）－Ｎ２－［１－（４―フルオロフェニル）エチル］－Ｎ６－（ピラジン―２―イル）－４―（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４＿イルオキシ）ピリジン＿２，６―ジアミン、

（１５３）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリミジン－４―イル｝アゼチジン＿３＿カルボキサミド、

（１５４）　（Ｓ）－２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］－Ｎ―（２－ヒドロキシエチル）－６―（ピラジン－２―イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１５５）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］＿Ｎ＿メチル＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１５６）　（Ｓ）－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）ピリジン－４―イル｝（モルホリノ）メタノン、

（１５７）　（Ｓ）―Ｎ―ベンジル－２＿［１＿（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１５８）　（Ｓ）―Ｎ－シクロプロピル－２―［１―（４－フルオロフエニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１５９）　（Ｓ）－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２－イルアミノ）ピリジン－４―イル｝）（４―メチルピペラジン－１＿イル）メタノン、

（１６０）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―Ｎ―（２―メトキシエチル）－６―（ピラジン－２―イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６１）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―Ｎ―プロピル－６―（ピラジン－２―イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６２）　（Ｓ）＿Ｎ―シクロプロピルメチル－２＿［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン－２―イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６３）　（Ｓ）＿Ｎ＿シクロプチル＿２＿［１＿（４―フルオロフエニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６４）　（Ｓ）―Ｎ―プチル＿２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６５）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］＿Ｎ＿イソプチル＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６６）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―６―（ピラジン－２―イルアミノ）－Ｎ―（２，２，２，－トリフルオロエチル）イソニコチンアミド、

（１６７）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルアミノ］―Ｎ―（３―ヒドロキシプロピル）－６―（ピラジン－２―イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６８）　（Ｓ）＿Ｎ＿（２―エトキシエチル）＿２＿［１＿（４―フルオロフェニル）エチルアミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿イルアミノ）イソニコチンアミド、

（１６９）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エ

チルァミノ] —6 —（ピラジン－2 _ィルァミノ）ピリミジン－4 —ィル} _ N _ メチルァゼチジン—3 _ カルボキサミド、

（１７０） （S）- N^2- [1 -（4 —フルオロフェニル）エチル] - 4 -（メトキシメチル）_ N^6 _（ピラジン_ 2 _ィル）ピリジン－2 ，6 —ジァミン、

（１７１） （S）- 1 - {2 - [1 -（4 _ フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン－2 _ィルァミノ）ピリミジン－4 —ィル} - N, N —ジメチルァゼチジン—3 _ カルボキサミド、

（１７２） （S）_ N _（1 _ {2 _ [1 _（4 —フルオロフェニル）エチルァミノ] _ 6 _（ピラジン_ 2 _ィルァミノ）ピリミジン_ 4 —ィル} ァゼチジン－3 _ィル）メタンスルホンアミド、

（１７３） （S）- 1 - {2 - [1 -（4 _ フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン－2 _ィルァミノ）ピリミジン－4 —ィル} ァゼチジン_ 3 _ カルボニトリル、

（１７４） 2 -（4 _ フルオロフェニル）_ 2 _ [4 -（1 —メチル—1H _ ピラゾール—4 _ィル）_ 6 _（ピラジン—2 —ィルアミノ）ピリジン－2 _ィルァミノ] エタノール、

（１７５） （S）—N —エチル—1 _ {2 _ [1 -（4 —フルオロフエニル）エチルァミノ] _ 6 _（ピラジン_ 2 _ィルァミノ）ピリミジン—4 —ィル} ァゼチジン—3 _ カルボキサミド、

（１７６） （S）- N, N —ジエチル－1 _ {2 _ [1 -（4 —フルオロフエニル）エチルァミノ] _ 6 _（ピラジン_ 2 _ィルァミノ）ピリミジン_ 4 —ィル} ァゼチジン—3 _ カルボキサミド、

（１７７） （S）- 1 - {2 - [1 -（4 _ フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリジン－4 —ィル} エタノン、

（１７８） （S）- N^2- [1 -（4 —フルオロフェニル）エチル] - 6 -（3 —メトキシァゼチジン－1 —ィル）– N^4 —（ピラジン

―２―ィル）ピリミジン－２，４―ジァミン、

（１７９）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２＿ィルァミノ）ピリミジン－４―ィル｝＿３＿メチルァゼチジン―３＿オール、

（１８０）　（Ｓ）－２－［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］＿Ｎ＿メチル＿６＿（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ニコチンァミド、

（１８１）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］＿Ｎ，Ｎ―ジメチル－６＿（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ニコチンアミド、

（１８２）　（Ｓ）－２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ニコチンアミド、

（１８３）　（Ｓ）－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリジン－３―ィル｝（モルホリノ）メタノン、

（１８４）　（Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）＿２＿［１＿（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］＿６＿（ピラジン－２―ィルァミノ）ニコチンアミド、

（１８５）　（Ｓ）＿Ｎ＿（１＿｛２＿［１＿（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］＿６＿（ピラジン＿２＿ィルァミノ）ピリミジン＿４―ィル｝ァゼチジン－３＿ィル）エタンスルホンアミド、

（１８６）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリミジン－４―ィル｝＿Ｎ―イソプロピルァゼチジン―３＿カルボキサミド、

（１８７）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリミジン－４―ィル｝－３－（トリフルオロメチル）ァゼチジン―３＿オール、

（１８８）　（Ｓ）－（１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）

エチルアミノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルアミノ）ピリミジン_ 4 —ィル} アゼチジンー3 _ ィル） (ピロリジン_ 1 _ ィル）メタノン、

（１８９） （Ｓ）- 1 - {2 - [1 - （4 _ フルオロフェニル）エチルアミノ] —6 —（ピラジンー2 _ ィルアミノ）ピリミジンー4 —ィル} - Ｎ - （2 —メトキシエチル）アゼチジン—3 _ カルボキサミド、

（１９０） （Ｓ）_ （1 _ {2 _ [1 - （4 —フルオロフェニル）エチルアミノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルアミノ）ピリミジン_ 4 —ィル} アゼチジンー3 _ ィル） (ピペリジンー1 _ ィル）メタノン、

（１９１） （Ｓ）- （1 - {2 - [1 - （4 _ フルオロフェニル）エチルアミノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルアミノ）ピリミジン_ 4 —ィル} アゼチジンー3 _ ィル） (モルホリノ）メタノン、

（１９２） （Ｓ）- Ｎ - （シクロプロピル）_ 1 _ {2 _ [1 _ （4 _ フルオロフェニル）エチルアミノ] _ 6 _ （ピラジンー2 —ィルアミノ）ピリミジン_ 4 —ィル} アゼチジンー3 _ カルボキサミド、

（１９３） （Ｓ）- Ｎ - （シクロプロピルメチル）_ 1 _ {2 _ [1 - （4 —フルオロフェニル）エチルアミノ] _ 6 _ （ピラジンー2 —ィルアミノ）ピリミジン_ 4 —ィル} アゼチジン—3 _ カルボキサミド、

（１９４） （Ｓ）- 1 - {2 - [1 - （4 _ フルオロフェニル）エチルアミノ] —6 —（ピラジンー2 _ ィルアミノ）ピリミジンー4 —ィル} - Ｎ - （2 —ヒドロキシエチル）アゼチジン—3 _ カルボキサミド、

（１９５） （Ｓ）—3 —シクロプロピルー1 _ {2 — [1 _ （4 —フルオロフェニル）エチルアミノ] _ 6 _ （ピラジンー2 —ィルアミノ）ピリミジン_ 4 —ィル} アゼチジンー3 _ オール、

（１９６）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２＿ィルァミノ）ピリミジン－４―ィル｝－３＿イソプロピルァゼチジン＿３―オール、

（１９７）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２＿ィルァミノ）ピリジン－４―ィル｝ァゼチジン―３＿オール、

（１９８）　（Ｓ）―３―シクロプロピル－１＿｛２―［１＿（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］＿６＿（ピラジン－２―ィルアミノ）ピリジン＿４―ィル｝ァゼチジン－３＿オール、

（１９９）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２＿ィルァミノ）ピリジン－４―ィル｝－３＿イソプロピルァゼチジン＿３―オール、

（２００）　（Ｓ）－１－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２＿ィルァミノ）ピリジン－４―ィル｝＿３＿メチルァゼチジン―３＿オール、

（２０１）　（Ｓ）－１－｛２－［１－（４＿フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２＿ィルァミノ）ピリジン－４―ィル｝－３－（トリフルオロメチル）ァゼチジン―３＿オール、

（２０２）　（Ｓ）－４－（３，３―ジフルオロアゼチジン＿１―ィル）＿$_{N2}$＿［１－（４―フルオロフェニル）エチル］＿$_{N6}$＿（ピラジン－２―ィル）ピリジン－２，６―ジァミン、

（２０３）　（Ｓ）－Ｎ－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２―ィルァミノ）ピリジン－４―ィル｝ァセトアミド、

（２０４）　（Ｓ）－Ｎ－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エチルァミノ］―６―（ピラジン－２＿ィルァミノ）ピリジン－４―ィル｝メタンスルホンアミド、

（２０５）　（Ｓ）－１－｛２＿［１－（４―フルオロフェニル）エ

チルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリジン－4 —ィル} ゥレア、

（２０６） （Ｓ）—4 —（3 —シクロプロピル－3 —メトキシァゼチジン—１_ィル）_Ｎ2_ [１_（4 —フルオロフェニル）エチル] - Ｎ6 - （ピラジン_２_ィル）ピリジン_２，6 —ジァミン、

（２０７） （Ｓ）- Ｎ2 - [１-（4 —フルオロフェニル）エチル] - 4 -（3 —イソプロピル_３—メトキシァゼチジン－１_ィル）- Ｎ6 - （ピラジン_２_ィル）ピリジン_２，6 —ジァミン、

（２０８） （Ｓ）- Ｎ2 - [１-（4 —フルオロフェニル）エチル] - 4 -（3 —メトキシ－3 _メチルァゼチジン－１_ィル）－Ｎ6 - （ピラジン－2 —ィル）ピリジン－２，6 —ジァミン、

（２０９） （Ｓ）- Ｎ2 - [１-（4 —フルオロフェニル）エチル] - 4 -（１—メチル—１Ｈ_ピラゾール—4 _ィル）_Ｎ6_（5 —メチルピラジン_２_ィル）ピリジン_２，6 —ジァミン、

（２１０） （Ｓ）- Ｎ2 - [１-（4 —フルオロフェニル）エチル] - 4 - [１-（メタンスルホニル）ピペリジン_４_ィル] —Ｎ6 - （ピラジン－2 —ィル）ピリジン－２，6 —ジァミン、

（２１１） （Ｓ）- Ｎ- {２_ [１-（4 —フルオロフェニル）エチルァミノ] —6 —（ピラジン－2 —ィルァミノ）ピリジン－4 —ィル} プロピオンアミド、

（２１２） （Ｓ）- Ｎ2 - [１-（4 —フルオロフェニル）エチル] - 4 - [１_（2 —メトキシエチル）－１1-1_ピラゾール_４_ィル] —Ｎ6_（ピラジン—2 —ィル）ピリジン－２，6 —ジァミン、

（２１３） （Ｓ）- 4 -（１—シクロプロピル_１Ｈ_ピラゾール_４_ィル）_Ｎ2_ [１-（4 —フルオロフェニル）エチル] —Ｎ6 —（ピラジン－2 —ィル）ピリジン－２，6 —ジァミン、

（２１４） （Ｓ）- Ｎ2 - [１-（4 —フルオロフェニル）エチル] - 4 - [１_（メトキシメチル）－１1-1_ピラゾール_４_ィル]

_ N 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィル）ピリジン_ 2 ，6 —ジァミン、

（２１５） （Ｓ）- 6 - [3 - （ジメチルァミノ）ァゼチジン－1 —ィル] _ N 2 _ [1 - （4 —フルオロフェニル）エチル] _ N 4 _ （ピラジン－2 —ィル）ピリミジン－2 ，4 —ジァミン、

（２１６） （Ｓ）- N 2 - [1 - （4 —フルオロフェニル）エチル] - 6 - [3 - （メチルァミノ）ァゼチジン－1 _ ィル] _ N 4 _ （ピラジン_ 2 _ ィル）ピリミジン_ 2 ，4 —ジァミン、

（２１７） （Ｓ）- N 2 - [1 - （4 —フルオロフェニル）エチル] - N 4 - （ピラジン_ 2 _ ィル）_ 6 _ [3 - （ピロリジン_ 1 _ ィル）ァゼチジン－1 _ ィル] ピリミジン_ 2 ，4 —ジァミン、

（２１８） （Ｓ）- N 2 - [1 - （4 —フルオロフェニル）エチル] - 6 - （3 _ モルホリノアゼチジン－1 _ ィル）_ N 4 _ （ピラジン－2 —ィル）ピリミジン－2 ，4 —ジァミン、

（２１９） （Ｓ）- N 2 - [1 - （4 —フルオロフェニル）エチル] - 6 - [3 - （4 —メチルピペラジン－1 _ ィル）ァゼチジン_ 1 —ィル] _ N 4 —（ピラジン－2 —ィル）ピリミジン－2 ，4 —ジァミン、

（２２０） （Ｓ）-（1 - {1 - [2 - （4 —フルオロフェニル）エチルァミノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルァミノ）ピリミジン_ 4 —ィル} ァゼチジン—3 _ ィル）ピペリジン_ 4 _ オール、

（２２１） 4 - {2 - [（1Ｓ）- 1 - （4 _ フルオロフェニル）エチルァミノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルァミノ）ピリミジン_ 4 —ィル} _ 1 ス 6 ，4 —チオモルホリン－1 ，1 —ジオン、

（２２２） （Ｓ）- 1 -（1 - {2 _ [1 - （4 —フルオロフェニル）エチルァミノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルァミノ）ピリミジン_ 4 —ィル} ァゼチジン－3 _ ィル）ゥレア、

（２２３） （Ｓ）_（1 — {2 _ [1 - （4 —フルオロフェニル）エチルァミノ] _ 6 _ （ピラジン_ 2 _ ィルァミノ）ピリミジン_ 4

—ィル} アゼチジン－3_ィル）メタノール、

（２２４） （Ｓ）_（1—{2_[1-（4—フルオロフェニル）エチルアミノ]_6_（ピラジン_2_ィルアミノ）ピリミジン_4—ィル} アゼチジン—3_ィル）メチルカルバミン酸ｔ—ブチル、

（２２５） （Ｓ）-6-[3-（アミノメチル）アゼチジン－1_ィル]_N^2_[1-（4—フルオロフェニル）エチル]_N^4_（ピラジン_2_ィル）ピリミジン_２，4—ジアミン、

（２２６） （Ｓ）-N-[（1-{2_[1-（4—フルオロフェニル）エチルアミノ]_6_（ピラジン_2_ィルアミノ）ピリミジン－4—ィル} アゼチジン－3_ィル）メチル] エタンスルホンアミド、

（２２７） （Ｓ）-N-[（1-{2-[1-（4—フルオロフェニル）エチルアミノ]_6_（ピラジン_2_ィルアミノ）ピリミジン－4—ィル} アゼチジン－3_ィル）メチル] アセトアミド、

（２２８） （Ｓ）-N^2-[1-（4—フルオロフェニル）エチル]-4-[3_モルホリノアゼチジン－1_ィル]_N^6_（ピラジン－2—ィル）ピリジン－２，6—ジアミン、

（２２９） （Ｓ）-1-（1-{2_[1-（4—フルオロフェニル）エチルアミノ]_6_（ピラジン_2_ィルアミノ）ピリジン－4—ィル} アゼチジン—3_ィル）ピペリジン_4_オール。

[請求項5] 請求項１～４のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するＲＯＳチロシンキナーゼ阻害剤。

[請求項6] 請求項１～４のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、神経膠腫、髄膜腫、非小細胞肺癌、神経膠芽腫、慢性骨髄単球性白血病、胆管癌、肝癌、腎臓癌、膵臓癌、又は精巣癌の予防剤又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/065492

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D401/12, A61K31/497, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/541, A61K31/551, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, C07D401/14, C07D403/14, C07D405/14, C07D413/14, C07D417/14, C07D491/113

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2011 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2010/090290 A1 (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 12 August 2010 (12.08.2010), entire text (Family: none)	1-6
A	JP 2006-528640 A (Neurogen Corp.), 21 December 2006 (21.12.2006), particularly, claim 1 & EP 1648877 A1 & WO 2005/009980 A1	1-6
A	JP 2006-508997 A (Schering AG.), 16 March 2006 (16.03.2006), entire text & US 2004/0186118 A1 & EP 1565446 A1 & WO 2004/048343 A1	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibnion or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying tiie invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 August, 2011 (05.08.11)	16 August, 2011 (16.08.11)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/065492

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/126515 A1 (NOVARTIS AG.), 15 October 2009 (15.10.2009), entire text & EP 2271630 A1 & JP 2011-516555 A	1-6
A	JP 2008-503537 A (Novartis AG.), 07 February 2008 (07.02.2008), entire text & US 2009/0137804 A1 & EP 1761505 A1 & WO 2006/000420 A1	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/065492

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D401/12(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A62X32/5377(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, CO7D405/14(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i, CO7D491/113(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP2011/065492

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D401/12, A61K31/497, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/541, A61K31/551, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, C07D401/14, C07D403/14, C07D405/14, C07D413/14, C07D417/14, C07D491/113

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922—1996年
日本国公開実用新案公報 1971—2011年
日本国実用新案登録公報 1996—2011年
日本国登録実用新案公報 1994—2011年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
PX	WO 2010/90290 A1 (日本新薬株式会社) 2010. 08. 12, 全文 (ファミリーなし)	1--6
A	JP 2006-528640 A (ユユーロジエン．コーポレーション) 2006. 12. 21, 特に請求項1 & EP 1648877 A1 & WO 2005/009980 A1	1--6
A	JP 2006-508997 A (シエーリング ァクチェンゲゼルシャフト) 2006. 03. 16, 全文 & US 2004/0186118 A1 & EP 1565446 A1 & WO 2004/048343 A1	1--6

☑ c欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
05. 08. 2011	16. 08. 2011

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA／JP)
郵便番号100—8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員) 4P 3230
井上 明子
電話番号 03—3581—1101 内線 3492

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2009/126515 A1 (NOVARTIS AG) 2009. 10. 15，全文 & EP 2271630 A1 & JP 2011-516555 A	1 - 6
A	JP 2008-503537 A（ノバルティス アクチェンゲゼルシャフト）2008. 02. 07，全文 & US 2009/0137804 A1 & EP 1761505 A1 & WO 2006/000420 A1	1 - 6

発明の属する分野の分類

C07M01/12(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61K31/606(2006.01)i,
A61K31/635(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61K31/661(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P36/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D403/14(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i,
C07D417/14(2006.01)i, C07D491/04(2006.01)i