

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6954566号
(P6954566)

(45) 発行日 令和3年10月27日(2021. 10. 27)

(24) 登録日 令和3年10月4日(2021. 10. 4)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)
C O 7 D 413/14 (2006. 01)
C O 7 D 417/14 (2006. 01)
C O 7 D 409/14 (2006. 01)
C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 C S P
 C O 7 D 413/14
 C O 7 D 417/14
 C O 7 D 409/14
 C O 7 D 405/14

請求項の数 5 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-523735 (P2019-523735)
 (86) (22) 出願日 平成29年11月8日(2017. 11. 8)
 (65) 公表番号 特表2019-537598 (P2019-537598A)
 (43) 公表日 令和1年12月26日(2019. 12. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2017/110029
 (87) 国際公開番号 W02018/086546
 (87) 国際公開日 平成30年5月17日(2018. 5. 17)
 審査請求日 令和1年7月29日(2019. 7. 29)
 (31) 優先権主張番号 201610988036. 4
 (32) 優先日 平成28年11月10日(2016. 11. 10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 505072650
 浙江大学
 Z H E J I A N G U N I V E R S I T Y
 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-多置換芳香族環-ピリミジン系誘導体及びその調製と医学的用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(1-メチル-5-(ピペリジン-4-オキシ)ピラゾール-3-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、

N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(3-(ピペリジン-4-オキシ)イソキサゾール-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、

N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(1-メチル-2-(ピペリジン-4-オキシ)イミダゾール-4-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、

N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(2-(ピペリジン-4-オキシ)イソチアゾール-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、

N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(2-(ピペリジン-4-オキシ)-4, 5-2H-オキサゾリン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、

N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(2-(ピペリジン-4-オキシ)チアゾール-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジンから選択されることを特徴とする、2-多置換芳香族環-ピリミジン系誘導体。

【請求項2】

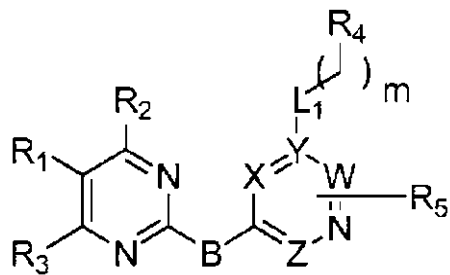
一般式 I I I の構造を有することを特徴とする、2-多置換芳香族環-ピリミジン系誘導

10

20

体、及びその光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【化 6】



10

III

[式中、

W、X、Y及びZはCであり、Bは-NHであり、

R₁は、ハロゲン化C₁₋₆アルキル基、無置換または置換の五員または六員の芳香環または芳香族複素環から選択され、前記芳香族複素環は、O、N及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、置換は、単置換、二重置換または三重置換であり、前記の置換基はR_a基から選択され、R_aは、H、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、C₁₋₃アルキル基、ハロゲン化C₁₋₃アルキル基、-C(=O)OR_b、-C(=O)NHR_b、-NHR_b、-OR_b、-NHCOOR_bから任意に選択され、R_bは、H、C₁₋₃アルキル基、ハロゲン化C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、ハロゲン化C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₇アルキルアミン基から任意に選択され、

20

R₂はHであり、

R₃はC₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃アルキルアミノ基から選択され、

L₁はO、S、NHから選択されるかまたは欠失され、m=0～2であり、

R₄は五員～八員の含窒素脂肪族複素環から選択され、

R₅はシアノ基である。]

30

【請求項 3】

5-フェニル-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(3-フルオロフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(4-フルオロフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(3-メトキシフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(4-メトキシフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

40

5-(ピリジン-3-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(ピリジン-4-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(チオフェン-2-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(フラン-2-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-トリフルオロメチル-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン

50

50

N^4 －メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－ N^2 －（2－シアノ－3－（ピペリジン－4－メチル）オキシピリジン－5－イル）－2，4－ジアミノピリミジン、

（R）－ N^4 －メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－ N^2 －（2－シアノ－3－（ピペリジン－3－オキシ）ピリジン－5－イル）－2，4－ジアミノピリミジン、

（S）－ N^4 －メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－ N^2 －（2－シアノ－3－（ピペリジン－3－オキシ）ピリジン－5－イル）－2，4－ジアミノピリミジン、

（R）－ N^4 －メチル－5－トリフルオロメチル－ N^2 －（2－シアノ－3－（ピペリジン－3－オキシ）ピリジン－5－イル）－2，4－ジアミノピリミジン、 10

（S）－ N^4 －メチル－5－トリフルオロメチル－ N^2 －（2－シアノ－3－（ピペリジン－3－オキシ）ピリジン－5－イル）－2，4－ジアミノピリミジン、

（R）－ N^4 －メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－ N^2 －（2－シアノ－3－（ピロール－3－オキシ）ピリジン－5－イル）－2，4－ジアミノピリミジン、

（S）－ N^4 －メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－ N^2 －（2－シアノ－3－（ピロール－3－オキシ）ピリジン－5－イル）－2，4－ジアミノピリミジン、

N^4 －メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－ N^2 －（2－シアノ－3－（ピペリジン－4－オキシ）ピリジン－5－イル）－2，4－ジアミノピリミジン 20

、
 N^4 －メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－ N^2 －（2－シアノ－3－（2－ジメチルアミノエトキシ）ピリジン－5－イル）－2，4－ジアミノピリミジン、

（R）－ N^4 －メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－ N^2 －（2－シアノ－3－（1－ジメチルアミノプロピル－2－オキシ）ピリジン－5－イル）－2，4－ジアミノピリミジン、

（S）－ N^4 －メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－ N^2 －（2－シアノ－3－（1－ジメチルアミノプロピル－2－オキシ）ピリジン－5－イル）－2 30
，4－ジアミノピリミジン、

N^4 －メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－ N^2 －（2－シアノ－3－（N－メチルピペリジン－4－オキシ）ピリジン－5－イル）－2，4－ジアミノピリミジン、

N^4 －メチル－5－トリフルオロメチル－ N^2 －（2－シアノ－3－（N－メチルピペリジン－4－オキシ）ピリジン－5－イル）－2，4－ジアミノピリミジン、

N^4 －メチル－5－（4－メチルチアゾール－2－イル）－ N^2 －（2－シアノ－3－（ピペリジン－3－オキシ）ピリジン－5－イル）－2，4－ジアミノピリミジンから選択されることを特徴とする、2－多置換芳香族環－ピリミジン系誘導体、及びその光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。 40

【請求項4】

腫瘍は、乳癌、肺癌、前立腺癌、胃癌、大腸乳癌、直腸癌、腎臓癌、膵臓癌、白血病、神経芽細胞腫、神経膠腫、頭頸部癌、卵巣癌、骨髄腫、メラノーマ、非ホジキンリンパ腫を含み、

前記2－多置換芳香族環－ピリミジン系誘導体は、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を含むことを特徴とする、

抗腫瘍薬の調製における請求項1～3のいずれか一項に記載の2－多置換芳香族環－ピリミジン系誘導体の使用。

【請求項5】

薬物は、2－多置換芳香族環－ピリミジン系誘導体の単独及び／または他の放射線治療

薬物との組み合わせで調製され、

2-多置換芳香族環-ピリミジン系誘導体は、その光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を含むことを特徴とする、

C h k 1を介して引き起こされる疾患の薬物の調製における請求項1～3のいずれか一項に記載の2-多置換芳香族環-ピリミジン系誘導体の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物分野に関する。具体的には、2-多置換芳香族環-ピリミジン系誘導体、及びその光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、それを含有する薬物組成物及びその抗腫瘍分野における応用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

人々の生存環境の変化及び人口の高齢化に伴い、悪性腫瘍は人々の生命に深刻な脅威をもたらしており、中国では悪性腫瘍が第一番目の致死性疾患となっている。通常の癌治療法には、主に外科手術、放射線療法及び薬物化学療法などが含まれており、その中で薬物化学療法が最も重要である。近年、腫瘍分子標的が徐々に解釈されることによって、多くの標的抗腫瘍薬物が臨床応用に入っているが、腫瘍の複雑さ、遺伝の多様性のため、単一の標的薬物は腫瘍を治療するのに十分ではない。伝統的な化学療法薬物はほとんどがDNA損傷薬物であり、それらは腫瘍細胞のDNA合成を直接妨害し、DNAの転写、修復などの過程を調節して腫瘍細胞のアポトーシスを誘導することによって、癌患者の生存期間を延ばしている。ただし、選択性が悪いため、様々な有毒な副作用を引き起こす可能性がある。また、治療過程で明確な薬剤耐性を生じる。したがって、DNA損傷薬物の作用特性に基づき、自身毒性の低い薬物を開発し、それをDNA損傷薬物と併用してDNA損傷薬物の投与量を減らしながら、DNA損傷薬物の治療効果を高めることにより、有毒な副作用及び多剤耐性の発生リスクを減少できる。その中、細胞周期に関する薬物の開発及びそれとDNA損傷薬物を併用する戦略は、近年、薬物研究者から大きな関心と注目を集めている。

20

【0003】

真核細胞は自己調節メカニズムを有する。放射線療法や化学療法などの外部刺激を受けると、DNA修復のためにG1、S、またはG2/M期に一時的に停止され、修復が完了すると次の時相に移行する。細胞内における大量のプロテインキナーゼは、同じまたは異なるシグナル伝達経路と互いに作用し、細胞の成長、増殖、血管新生、転移、アポトーシスなどの生命活動を共通に調節する複雑なシグナルネットワークを形成される。その中、腫瘍遺伝子抑制タンパク質p53は、主にG1期チェックポイントの調節に関与し、S及びG2/M期は主に細胞周期チェックポイントキナーゼ1 (C h e c k p o i n t k i n a s e 1) によって調節される。ほとんどの腫瘍細胞は、p53機能の欠失のため、DNA損傷誘導性アポトーシスの防御メカニズムとしてSまたはG2/M期停止をより依存している。p53欠損腫瘍細胞において、C h k 1タンパク質の阻害は、細胞周期停止をクリアでき、直接に腫瘍細胞アポトーシスを誘導する一方、正常細胞は、インタクトなp53調節メカニズムの存在のために、G1期に一時的に停止され影響を受けない。したがって、C h k 1阻害剤は、放射線療法または化学療法に対する腫瘍細胞の感受性を選択的に増強し、治療効果を改善するための補助治療薬として使用できる。

30

40

【0004】

また、特定の遺伝子欠陥の背景において、例えば、固有のDNA損傷が大きすぎて大きい複製圧力が存在する場合、C h k 1阻害剤を単独で使用し、「合成致死」のメカニズムによって腫瘍細胞を殺し、治療の目的を達成することもできる。この治療策略に基づき、C h k 1阻害剤は、B細胞リンパ腫、白血病、神経芽細胞腫及び一部の乳癌と肺癌などのがん原遺伝子の高発現に伴う敏感腫瘍の治療に単独で使用する事ができる。

【0005】

50

過去 20 年間に、異なる構造タイプの小分子化合物が既に C h k 1 阻害剤として発見されている。これらの化合物は、前臨床評価において強力な抗腫瘍効果を示した。現在、11 個の小分子 C h k 1 阻害剤が既に臨床研究に入っており、腫瘍治療標的としての C h k 1 の正確さをさらに検証した。

【発明の概要】

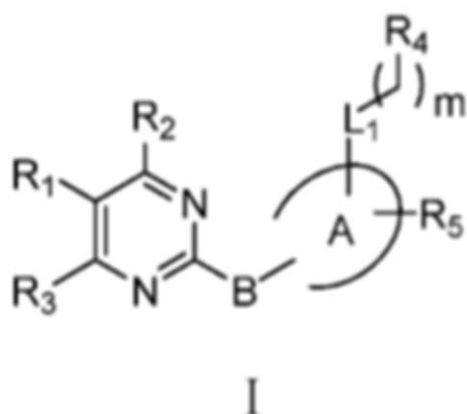
【0006】

本発明の目的は、2-多置換芳香族環-ピリミジン系誘導体、及びその光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を提供することである。強力な抗癌効果と C h k 1 阻害効果を有する新規な 2-多置換芳香族環-ピリミジン系誘導体である。

【0007】

本発明は、一般式 I の構造を有する、2-多置換芳香族環-ピリミジン系誘導体、及びその光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を提供する。

【化 1】



〔式中、

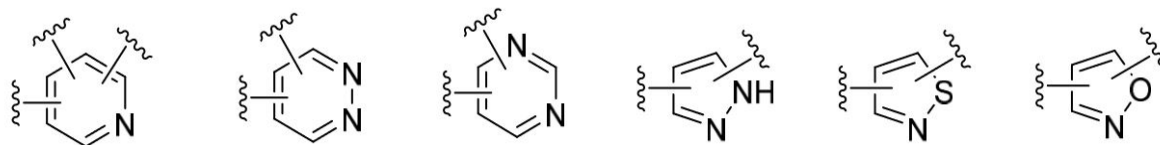
環 A は、置換または無置換の 1～3 個の O、N 及び S から選択されるものを含む五員または六員の複素環芳香基であり、前記置換の置換基は下記式に示されるもの及び R₅ 基から選択され、

【化 2】



その中、環 A は、好ましくは、

【化 3】



から選択される五員～六員の含窒素芳香族複素環であり、
B は、下記式に示されるものから選択され、

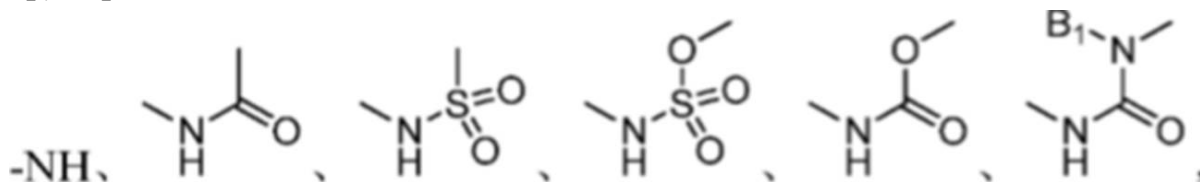
10

20

30

40

【化 4】



その中、 B_1 は、 H 、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ基から選択され、

R_1 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} ヒドロキシ基置換のアルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{2-6} ヒドロキシ基置換のアルキニル基、無置換または置換の五員または六員の芳香環または芳香族複素環から選択され、前記芳香族複素環は、 O 、 N 及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み、置換は、単置換、二重置換または三重置換であり、前記の置換基は、 R_a から選択され、好ましくは、前記芳香基または複素環芳香基は、ベンゼン環、フラン、チオフェン、ピラゾール、チアゾール、ピリミジンから選択され、

R_a は、 H 、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル基、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NHR_b$ 、 $-NHR_b$ 、 $-OR_b$ 、 $-NHCOOR_b$ から任意に選択され、 R_b は、 H 、 C_{1-3} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-7} アルキルアミン基から任意に選択され、

R_2 は、 H 、 $-NHR_c$ 、 $-N(R_c)_2$ 、 $-OR_c$ 、 $-SR_c$ から選択され、 R_c は、 C_{1-7} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-7} アルキル基、 C_{1-7} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-7} アミンアルキル基から選択され、

R_3 は、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキルアミノ基から選択され、

L_1 は、 O 、 S 、 NH から選択されるかまたは欠失され、

$m = 0 \sim 2$ であり、

R_4 は、 C_{1-7} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-7} アルキル基、ヒドロキシ置換の C_{1-7} アルキル基、 C_{1-7} アルキルアミノ基、ハロゲン化 C_{1-7} アルキルアミノ基、 C_{1-7} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-7} アルコキシ基、五員～八員の含窒素脂肪族複素環から選択され、

R_5 は、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、アミド基、置換アルキルアミド基から選択される。]

【0008】

さらに、本発明の好ましい化合物は、一般式 I I または一般式 I I I の構造を有する、2-多置換芳香族環-ピリミジン系誘導体、及びその光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。

【0009】

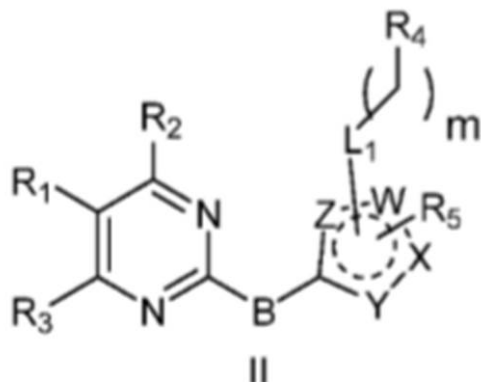
10

20

30

40

【化 5】



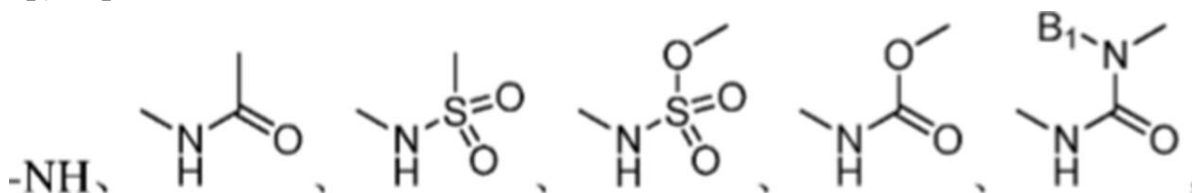
10

〔式中、

W、X、Y 及び Z は同じまたは異なって、それぞれ独立して N、C 及び O から選択され、

B は、下記式に示されるものから選択され、

【化 6】



20

その中、 B_1 は、H、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ基から選択され、

R_1 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} ヒドロキシ基置換のアルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{2-6} ヒドロキシ基置換のアルキニル基、無置換または置換の五員または六員の芳香環または芳香族複素環から選択され、前記芳香族複素環は、O、N 及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み、置換は、単置換、二重置換または三重置換であり、前記の置換基は、 R_a 基から選択され、

30

R_a は、H、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル基、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NHR_b$ 、 $-NHR_b$ 、 $-OR_b$ 、 $-NHCOOR_b$ から任意に選択され、 R_b は、H、 C_{1-3} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-7} アルキルアミン基から任意に選択され、

R_2 は、H、 $-NHR_c$ 、 $-N(R_c)_2$ 、 $-OR_c$ 、 $-SR_c$ から選択され、 R_c は、 C_{1-7} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-7} アルキル基、 C_{1-7} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-7} アルキルアミン基、 C_{1-7} アルコキシ基から選択され、

40

R_3 は、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキルアミノ基から選択され、

L_1 は、O、S、NH から選択されるかまたは欠失され、

$m = 0 \sim 2$ であり、

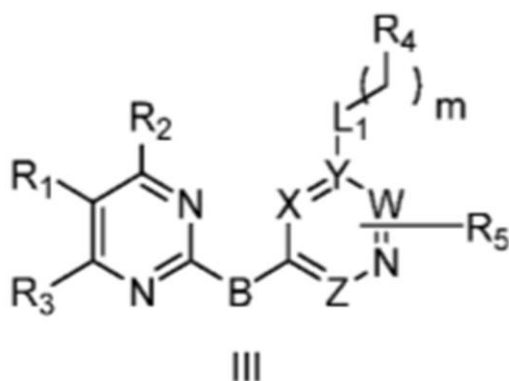
R_4 は、H、 C_{1-7} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-7} アルキル基、ヒドロキシ置換の C_{1-7} アルキル基、 C_{1-7} アルキルアミノ基、ハロゲン化 C_{1-7} アルキルアミノ基、 C_{1-7} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-7} アルコキシ基、五員～八員の含窒素脂肪族複素環から選択され、

50

R₅ は、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、C₁ - 3 アルキル基、C₁ - 3 アルコキシ基、アミド基、置換アルキルアミド基から選択される。]

【0010】

【化7】



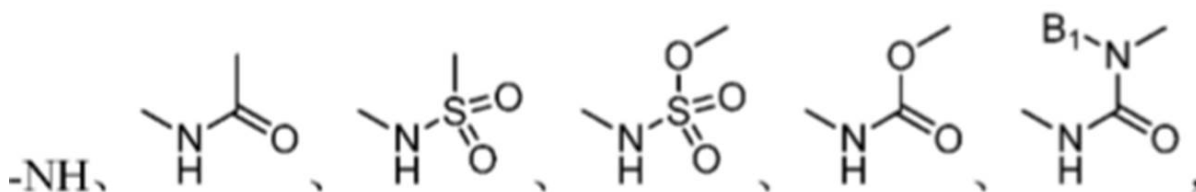
10

[式中、

W、X、Y及びZは同じまたは異なって、それぞれ独立してNまたはCから選択され、
Bは、下記式に示されるものから選択され、

【化8】

20



その中、B₁ は、H、C₁ - 4 アルキル基、ハロゲン化C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 アルコキシ基、ハロゲン化C₁ - 4 アルコキシ基から選択され、

R₁ は、ハロゲン原子、C₁ - 6 アルキル基、ハロゲン化C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、ハロゲン化C₃ - 6 シクロアルキル基、C₁ - 6 アルコキシ基、ハロゲン化C₁ - 6 アルコキシ基、C₂ - 6 アルケニル基、C₂ - 6 ヒドロキシ基置換のアルケニル基、C₂ - 6 アルキニル基、C₂ - 6 ヒドロキシ基置換のアルキニル基、無置換または置換の五員または六員の芳香環または芳香族複素環から選択され、前記芳香族複素環は、O、N及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、置換は、単置換、二重置換または三重置換であり、前記の置換基は、R_a 基から選択され、

30

R_a は、H、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、C₁ - 3 アルキル基、ハロゲン化C₁ - 3 アルキル基、-C(=O)OR_b、-C(=O)NHR_b、-NHR_b、-OR_b、-NHCOR_b から任意に選択され、R_b は、H、C₁ - 3 アルキル基、ハロゲン化C₁ - 3 アルキル基、C₁ - 3 アルコキシ基、ハロゲン化C₁ - 3 アルコキシ基、C₁ - 7 アルキルアミン基から任意に選択され、

40

R₂ は、H、-NHR_c、-N(R_c)₂、-OR_c、-SR_c から選択され、R_c は、C₁ - 7 アルキル基、C₁ - 7 ヒドロキシアルキル基、C₁ - 7 アルキルアミン基から選択され、

R₃ は、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、C₁ - 3 アルキル基、ハロゲン化C₁ - 3 アルキル基、C₁ - 3 アルコキシ基、ハロゲン化C₁ - 3 アルコキシ基、C₁ - 3 アルキルアミノ基、ハロゲン化C₁ - 3 アルキルアミノ基から選択され、

L₁ は、O、S、NHから選択されるかまたは欠失され、

m = 0 ~ 2 であり、

R₄ は、H、C₁ - 7 アルキル基、ハロゲン化C₁ - 7 アルキル基、ヒドロキシ置換のC₁ - 7 アルキル基、C₁ - 7 アルキルアミノ基、ハロゲン化C₁ - 7 アルキルアミノ基

50

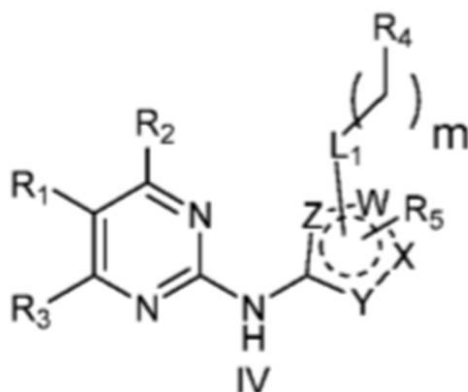
、 $C_1 - 7$ アルコキシ基、ハロゲン化 $C_1 - 7$ アルコキシ基、五員～八員の含窒素脂肪族複素環から選択され、

R_5 は、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_1 - 3$ アルキル基、 $C_1 - 3$ アルコキシ基、アミド基、置換アルキルアミド基から選択される。]

【0011】

さらに、本発明の好ましい化合物は、一般式 IV または一般式 V の構造を有する、2-多置換芳香族環-ピリミジン系誘導体、及びその光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。

【化9】



[式中、

W 、 X 、 Y 及び Z は同じまたは異なって、それぞれ独立して N 、 C 及び O から選択され、

R_1 は、ハロゲン原子、 $C_1 - 6$ アルキル基、ハロゲン化 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_3 - 6$ シクロアルキル基、ハロゲン化 $C_3 - 6$ シクロアルキル基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、ハロゲン化 $C_1 - 6$ アルコキシ基、 $C_2 - 6$ アルケニル基、 $C_2 - 6$ ヒドロキシ基置換のアルケニル基、 $C_2 - 6$ アルキニル基、 $C_2 - 6$ ヒドロキシ基置換のアルキニル基、無置換または置換の五員または六員の芳香環または芳香族複素環から選択され、前記芳香族複素環は、 O 、 N 及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み、置換は、単置換、二重置換または三重置換であり、前記の置換基は、 R_a 基から選択され、

R_a は、 H 、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、 $C_1 - 3$ アルキル基、ハロゲン化 $C_1 - 3$ アルキル基、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NHR_b$ 、 $-NHR_b$ 、 $-OR_b$ 、 $-NHCOR_b$ から任意に選択され、 R_b は、 H 、 $C_1 - 3$ アルキル基、ハロゲン化 $C_1 - 3$ アルキル基、 $C_1 - 3$ アルコキシ基、ハロゲン化 $C_1 - 3$ アルコキシ基、 $C_1 - 7$ アルキルアミン基から任意に選択され、

R_2 は、 H 、 $-NHR_c$ 、 $-N(R_c)_2$ 、 $-OR_c$ 、 $-SR_c$ から選択され、 R_c は、 $C_1 - 7$ アルキル基、 $C_1 - 7$ ヒドロキシアルキル基、 $C_1 - 7$ アミンアルキル基から選択され、

R_3 は、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、 $C_1 - 3$ アルキル基、ハロゲン化 $C_1 - 3$ アルキル基、 $C_1 - 3$ アルコキシ基、ハロゲン化 $C_1 - 3$ アルコキシ基、 $C_1 - 3$ アルキルアミノ基、ハロゲン化 $C_1 - 3$ アルキルアミノ基から選択され、

L_1 は、 O 、 S 、 NH から選択されるかまたは欠失され、

$m = 0 \sim 2$ であり、

R_4 は、 H 、 $C_1 - 7$ アルキル基、ハロゲン化 $C_1 - 7$ アルキル基、ヒドロキシ置換の $C_1 - 7$ アルキル基、 $C_1 - 7$ アルキルアミノ基、ハロゲン化 $C_1 - 7$ アルキルアミノ基、 $C_1 - 7$ アルコキシ基、ハロゲン化 $C_1 - 7$ アルコキシ基、五員～八員の含窒素脂肪族複素環から選択され、

R_5 は、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_1 - 3$ アルキル基、 $C_1 - 3$ アルコキシ基、アミド基、置換アルキルアミド基から選択される。]

【0012】

より具体的には、本発明の一般式 I V の好ましい化合物は、

N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(1-メチル-5-(ピペリジン-4-オキシ)ピラゾール-3-イル)-2,4-ジアミノピリミジン、

N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(3-(ピペリジン-4-オキシ)イソキサゾール-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン、

N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(1-メチル-2-(ピペリジン-4-オキシ)イミダゾール-4-イル)-2,4-ジアミノピリミジン、

N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(2-(ピペリジン-4-オキシ)イソチアゾール-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン、

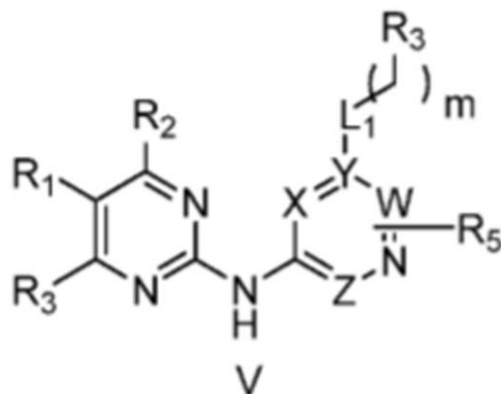
N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(2-(ピペリジン-4-オキシ)-4,5-2H-オキサゾリン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン、

N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(2-(ピペリジン-4-オキシ)チアゾール-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジンから選択される。

【0013】

さらに、本発明の好ましい化合物は、一般式 V の構造を有する、2-多置換芳香族環-ピリミジン系誘導体、及びその光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。

【化10】



[式中、

W、X、Y 及び Z は同じまたは異なって、それぞれ独立して N または C から選択され、

R_1 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} ヒドロキシ基置換のアルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{2-6} ヒドロキシ基置換のアルキニル基、無置換または置換の五員または六員の芳香環または芳香族複素環から選択され、前記芳香族複素環は、O、N 及び S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含み、置換は、単置換、二重置換または三重置換であり、前記の置換基は、 R_a 基から選択され、

R_a は、H、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル基、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NHR_b$ 、 $-NHR_b$ 、 $-OR_b$ 、 $-NHCOOR_b$ から任意に選択され、 R_b は、H、 C_{1-3} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-7} アルキルアミン基から任意に選択され、

R_2 は、H、 $-NHR_c$ 、 $-N(R_c)_2$ 、 $-OR_c$ 、 $-SR_c$ から選択され、 R_c は、 C_{1-7} アルキル基、 C_{1-7} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-7} アミンアルキル基から

選択され、

R_3 は、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキルアミノ基から選択され、

L_1 は、O、S、NHから選択されまたは欠失され、

$m = 0 \sim 2$ であり、

R_4 は、H、 C_{1-7} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-7} アルキル基、ヒドロキシ置換の C_{1-7} アルキル基、 C_{1-7} アルキルアミノ基、ハロゲン化 C_{1-7} アルキルアミノ基、 C_{1-7} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-7} アルコキシ基、5員～8員の含窒素脂肪族複素環から選択され、

R_5 は、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、アミド基、置換アルキルアミド基から選択される。]

【0014】

より具体的には、本発明の一般式Vの好ましい化合物は、

5-フェニル-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(3-フルオロフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(4-フルオロフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(3-メトキシフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(4-メトキシフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(ピリジン-3-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(ピリジン-4-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(チオフェン-2-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-(フラン-2-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

5-トリフルオロメチル-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

(R)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

(S)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

4-メトキシ-5-(3-フルオロフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-4-メチル)オキシピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

4-メトキシ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-4-メチル)オキシピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

4-メトキシ-5-(3-フルオロフェニル)-N-(2-シアノ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

4-メトキシ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-シアノ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

4-メトキシ-5-トリフルオロメチル-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-4-メチル)オキシピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン、

N^4 -メチル-5-フェニル- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)

10

20

30

40

50

- ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(3-フルオロフェニル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(4-フルオロフェニル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(2-フルオロフェニル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(3-メトキシフェニル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(4-メトキシフェニル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(ピリジン-3-イル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(ピリジン-4-イル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(チオフェン-2-イル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(フラン-2-イル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(5-クロロフラン-2-イル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(5-メトキシカルボニルチオフェン-2-イル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-トリフルオロメチル- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-4-メチル)オキシピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 (R)- N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 (S)- N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 (R)- N^4 -メチル-5-トリフルオロメチル- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 (S)- N^4 -メチル-5-トリフルオロメチル- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、
 (R)- N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピロール-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2, 4-ジアミノピリミジン、

(S) - N⁴ - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N² - (2 - シアノ - 3 - (ピロール - 3 - オキシ) ピリジン - 5 - イル) - 2, 4 - ジアミノピリミジン、

N⁴ - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N² - (2 - シアノ - 3 - (ピペリジン - 4 - オキシ) ピリジン - 5 - イル) - 2, 4 - ジアミノピリミジン、

N⁴ - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N² - (2 - シアノ - 3 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) ピリジン - 5 - イル) - 2, 4 - ジアミノピリミジン、

(R) - N⁴ - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N² - (2 - シアノ - 3 - (1 - ジメチルアミノプロピル - 2 - オキシ) ピリジン - 5 - イル) - 2, 4 - ジアミノピリミジン、

(S) - N⁴ - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N² - (2 - シアノ - 3 - (1 - ジメチルアミノプロピル - 2 - オキシ) ピリジン - 5 - イル) - 2, 4 - ジアミノピリミジン、

N⁴ - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N² - (2 - シアノ - 3 - (N - メチルピペリジン - 4 - オキシ) ピリジン - 5 - イル) - 2, 4 - ジアミノピリミジン、

N⁴ - メチル - 5 - トリフルオロメチル - N² - (2 - シアノ - 3 - (N - メチルピペリジン - 4 - オキシ) ピリジン - 5 - イル) - 2, 4 - ジアミノピリミジン、

N⁴ - メチル - 5 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - N² - (2 - シアノ - 3 - (ピペリジン - 3 - オキシ) ピリジン - 5 - イル) - 2, 4 - ジアミノピリミジンから選択される、及び前記化合物の薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。

【0015】

本発明は、当業者が周知られる方法により本発明に係る 2 - 置換ピリミジン化合物の塩を調製することができる。前記塩は、有機酸塩、無機酸塩などに行うことができる。前記有機酸塩は、クエン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、L - リンゴ酸塩、D - リンゴ酸塩、乳酸塩、カンファースルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩などを含む。前記無機酸塩は、ハロゲン化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩などを含む。例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などの低級アルキルスルホン酸とは、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩を形成することができ、ベンゼンスルホン酸または p - トルエンスルホン酸などのアリールスルホン酸とは、トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩を形成することができ、酢酸、フマル酸、酒石酸塩、L - 酒石酸、D - 酒石酸シュウ酸、マレイン酸、リンゴ酸塩、L - リンゴ酸、D - リンゴ酸、コハク酸またはクエン酸などの有機カルボン酸とは、対応する塩を形成することができ、グルタミン酸またはアスパラギン酸などのアミノ酸とは、グルタミン酸塩またはアスパラギン酸塩を形成することができる。ハロゲン化水素酸（フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、塩酸など）、硝酸、炭酸、硫酸またはリン酸などの無機酸を用いて対応する塩を形成することもできる。

【0016】

本発明の第二の目的は、少なくとも一つの活性成分及び一つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含む薬物組成物を提供することである。前記活性成分は、本発明に係る 2 - 置換ピリミジン系誘導体化合物、前記化合物の光学異性体、前記化合物またはその光学異性体の薬学的に許容可能な塩、前記化合物またはその光学異性体の溶媒和物の中のいずれかの一つ以上に行うことができる。

【0017】

前記担体には、薬学分野における通常の希釈剤、賦形剤、充填剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、吸収促進剤、界面活性剤、吸着担体、潤滑剤などが含まれる。必要に応じて、香料、甘味料などを加えることもできる。本発明の薬物は、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、経口液剤及び注射剤などの種々の形態に調製されることができ、上記各剤形の薬物は、

いずれも薬学分野における通常の方法に従って調製できる。

【0018】

また、本発明は、一般式 I ～ V の構造を有する前記化合物、及びその光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、及びその光学異性体またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が単独及び／または放射線療法、他の薬物との組み合わせで C h k 1 阻害剤の調製における応用を提供する。特に、細胞増殖性疾患を治療する調製における応用を提供する。前記細胞増殖性疾患には、腫瘍が含まれる。前記腫瘍は、乳癌、卵巣癌、肉腫、肺癌、前立腺癌、結腸癌、直腸癌、腎臓癌、膵臓癌、血液癌、リンパ腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、頭部癌、頸部癌、甲状腺癌、肝臓癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、精巣癌、膀胱癌、食道癌、胃癌、鼻咽頭癌、頬癌、口腔癌、消化管間質腫瘍、皮膚癌、多発性骨髄腫が挙げられる。本発明で提供される化合物、または、その薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用できる抗悪性腫瘍薬物は、少なくとも、代謝拮抗薬物（ゲムシタビン、5-フルオロウラシル、ヒドロキシ尿素、ペメトレキセド）、アルキル化剤（シスプラチン、カルボプラチンなど）、トポイソメラーゼ阻害剤（イリノテカン、ドキシソルピシン）、小分子阻害剤（MEK阻害剤、PARP阻害剤、Scrファミリーキナーゼ阻害剤、mTOR阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤など）の一つを含むが、それらに限定されない。

【0019】

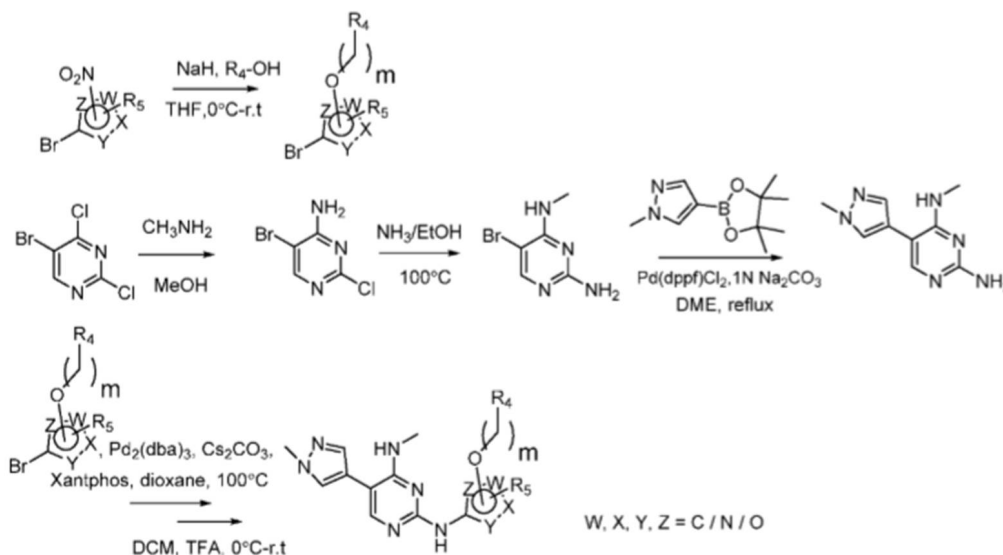
本発明の他の目的は、以下のステップにより達成される前記標的化合物の調製方法を提供することである。

<方法1>:

(1) 5-ブロモ-2-置換-3-ニトロピリジン（または5-ブロモ-2-シアノ-3-ニトロピリジン）は、塩基性条件下（NaH存在の条件下）で、異なる脂肪族アルコールとの置換反応によって異なる置換のピリジンフラグメントが得る；

(2) 5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリミジンを出発材料として、順次にメチルエーテル化またはメチルアミン化及びアンモニア化を経て5-ブロモ-2, 4-二置換ピリミジンを得るか、または、2-アミノピリミジンを原料として臭素化を経て5-ブロモ-2-アミノピリミジンを得、まず、鈴木カップリングを経て、次に、前記ピリジンフラグメントとパラジウム触媒のBuchwald-Hartwigクロスカップリング反応を発生させ、最後に、Boc保護基を脱離させ標的化合物を得るか、または、まず、2-アミノピリミジン中間体を採用し置換の5-ブロモピリジンとBuchwald-Hartwigクロスカップリングさせ、次に、鈴木カップリング反応を経て、酸性条件下でBoc保護基を脱離させ標的分子が得ることもできる； 以下の合成経路に従って化合物1-6を調製する：

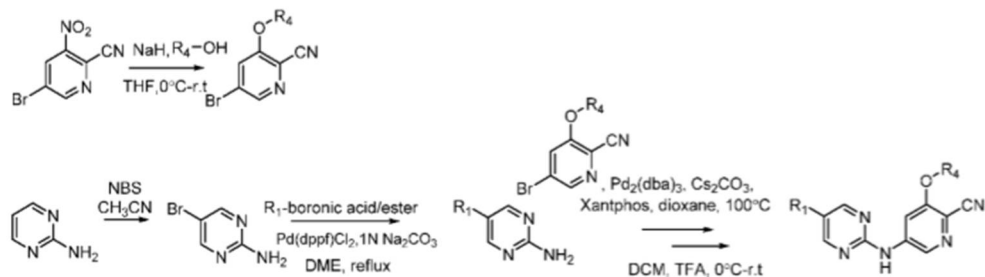
【化11】



【0020】

以下の合成経路に従って化合物7-16を調製する：

【化12】

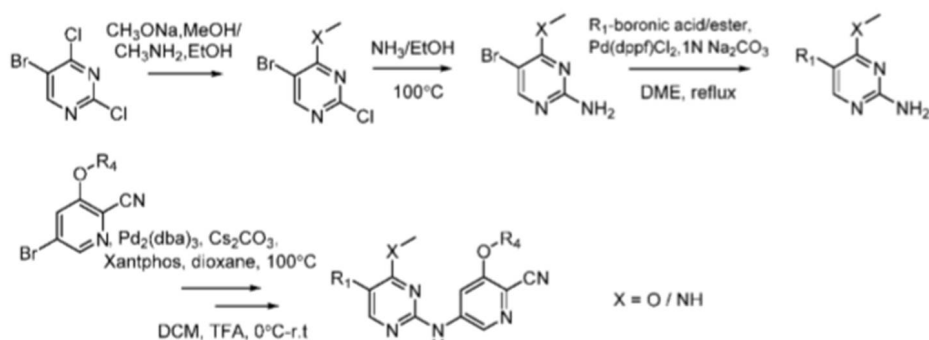


10

【0021】

以下の合成経路に従って化合物17-43を調製する：

【化13】

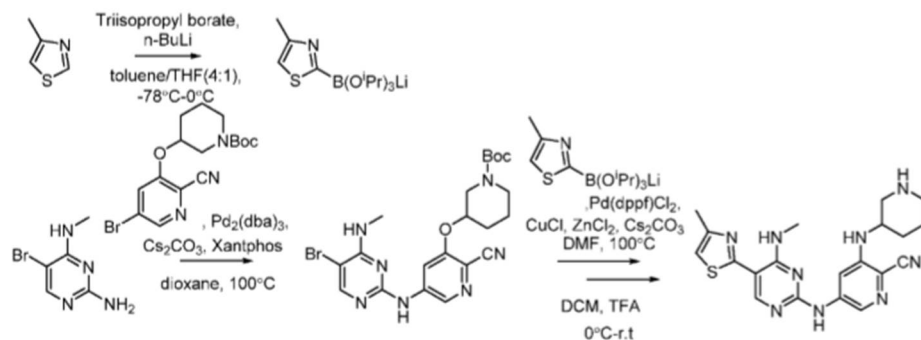


20

【0022】

以下の合成経路に従って化合物44を調製する：

【化14】



30

【0023】

<方法2>：

(1) 5-ブローモ-2-シアノ-3-ニトロピリジン塩基性条件下(NaH存在の条件下)で、異なる脂肪族アルコールとの置換反応によって異なる置換のピリジンフラグメントを得る；

(2) 2,4-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリミジンを出発材料として、順次にメチルエーテル化(またはメチルアミン化)及びアンモニア化を経て、2,4-二置換-5-トリフルオロメチルピリミジンを得るか、または、2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリミジンを原料として、アンモニア化を経て、前記ピリジンフラグメントとパラジウム触媒のBuchwald-Hartwigクロスカップリング反応を発生させ、最後に、Boc保護基を脱離させ標的化合物を得る。

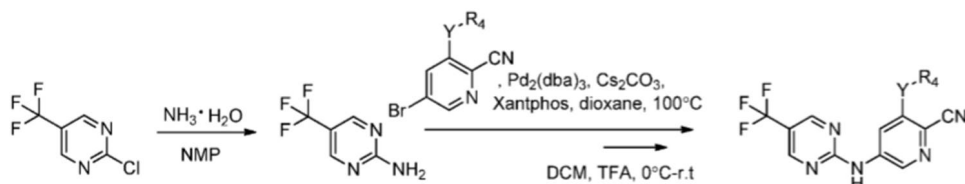
【0024】

40

50

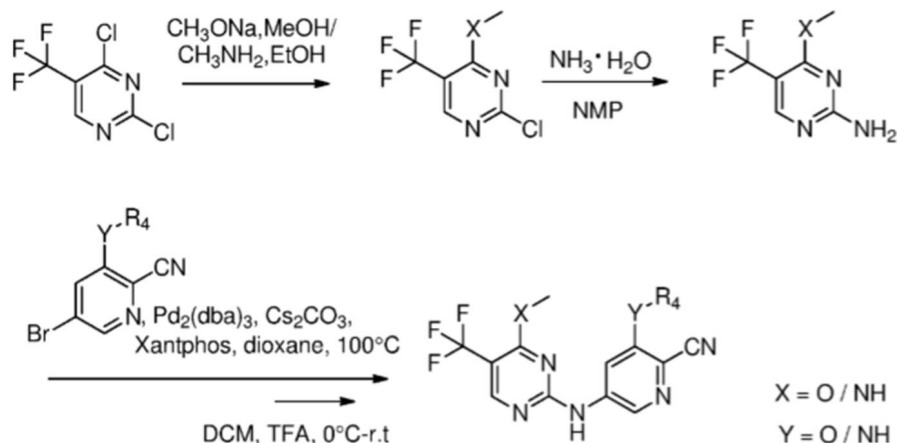
以下の合成経路に従って化合物 4 5 を調製する：

【化 1 5】



以下の合成経路に従って化合物 4 6 – 5 0 を調製する：

【化 1 6】



。

【0 0 2 5】

本発明の発明者らは、実験を通して本発明におけるほとんどの化合物が中～強の C h k 1 キナーゼ阻害活性を有し、人々または動物の細胞増殖に関する固形腫瘍または血液癌の治療に使用できることを確認した。本発明は、構造ベースの仮想スクリーニングによって得られる 2-アミノピリミジンリード化合物として、新しいシリーズの小分子 C h k 1 阻害剤を設計及び合成した。また、該当化合物について、分子レベルの C h k 1 キナーゼ阻害活性試験を行った。その結果、ほとんどの化合物が中～強の C h k 1 阻害活性を示し、有望な C h k 1 阻害剤であって、癌治療のための新しい薬物を提供した。

【図面の簡単な説明】

【0 0 2 6】

【図 1】図 1 は、C H K 1 阻害剤と他の薬物を組み合わせて M V 4 – 1 1 細胞に使用した場合の活性を示したものである。

【発明を実施するための形態】

【0 0 2 7】

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、以下実施例は単に本発明を説明するものであり、決して本発明を限定することではない。

【0 0 2 8】

調製実施例 1、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N²-(1-メチル-5-(ピペリジン-4-オキシ)ピラゾール-3-イル)-2,4-ジアミノピリミジン (化合物 1)

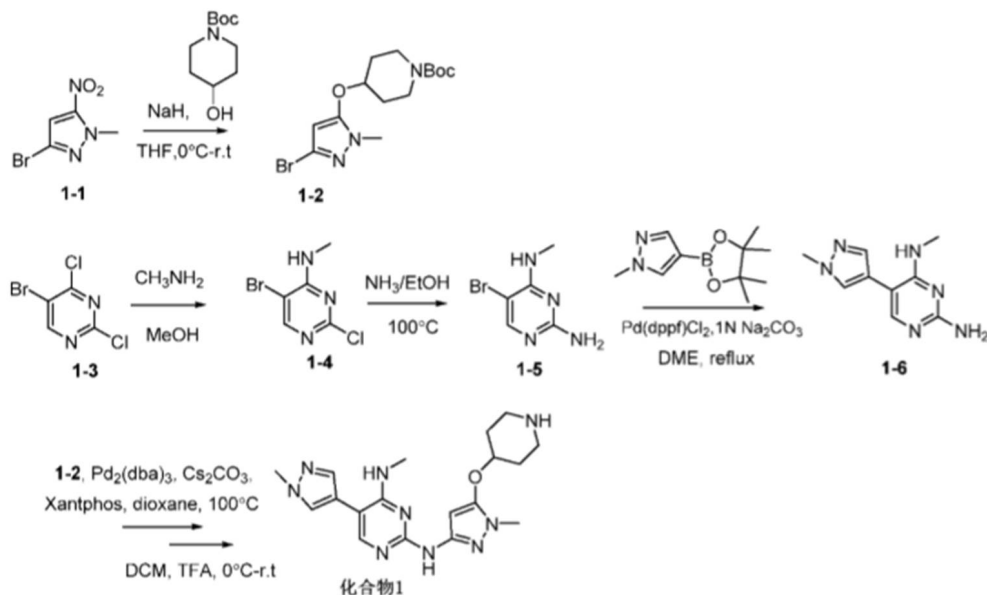
10

20

30

40

【化 1 7】



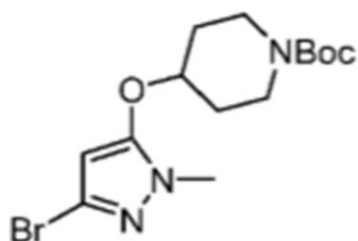
10

【0029】

ステップ1、N-tert-ブトキシカルボニル-4-((3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)ピペリジン(中間体1-2)の合成

20

【化 1 8】



30

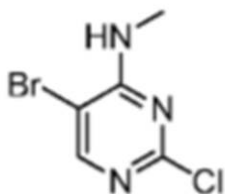
N-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン(460 mg, 2.29 mmol)を無水THF(7.2 mL)中に溶解した。氷冷下、60%水素化ナトリウム(108 mg, 4.5 mmol)を少しずつ添加し、室温で10分間攪拌した。35℃までに温め、10分間攪拌した。3-ブromo-1-メチル-5-ニトロピラゾール(360 mg, 1.75 mmol)を50 mLの三口フラスコに入れ、窒素雰囲気下で無水THF(4.8 mL)を添加し、上記で得られたナトリウム塩を反応溶液の中にゆっくり滴下し(約20分間で滴下完了)、室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を添加して反応を停止させ、減圧下で溶媒を回収した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、溶離液としてPE:EtOAc(50:9)を用いて金黄色の油状物を得た。Yield: 79%; LCMS: $m/z = 361$ [M+1]⁺。

40

【0030】

ステップ2、4-メチルアミノ-2-クロロ-5-ブromoピリミジン(中間体1-4)の合成

【化 19】

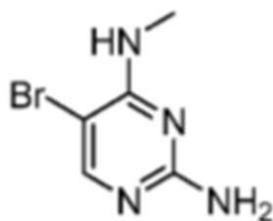


5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン (5 g, 22 mmol) をメタノール (42 mL) に溶解した。氷冷下、33%のメチルアミンエタノール溶液 (6.75 mL) を滴下し、室温で30分間攪拌した。減圧下で溶媒を回収し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、溶離液としてPE:EtOAc (5:1) を用いて白色固体を得た。Yield: 88%; mp: 139–141 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.85 (s, Ar-H, 1H), 7.75 (br, NH, 1H), 2.85 (d, J = 3.9 Hz, CH₃, 3H); ESI-MS: m/z = 222 [M+1]⁺.

【0031】

ステップ3、5-ブロモ-N⁴-メチル-2,4-ジアミノピリミジン (中間体1-5) の合成

【化 20】

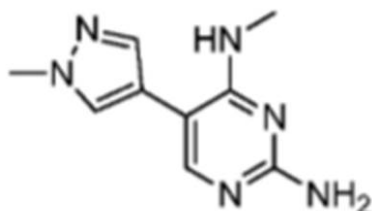


化合物1-4 (275 mg, 1.23 mmol) をシーリングチューブに入れ、アンモニア飽和エタノール溶液 (20 mL) を添加し、100 °Cで24時間攪拌した。室温までに冷却した後、減圧下で溶媒を回収し、残留物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、溶離液としてPE:EtOAc (2:1) を用いて白色固体を得た。Yield: 78%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (s, Ar-H, 1H), 5.22 (br, NH, 1H), 4.85 (br, NH₂, 2H), 2.99 (d, J = 6.0 Hz, CH₃, 3H); ESI-MS: m/z = 204 [M+1]⁺.

【0032】

ステップ4、5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N⁴-メチル-2,4-ジアミノピリミジン (中間体1-6) の合成

【化 21】



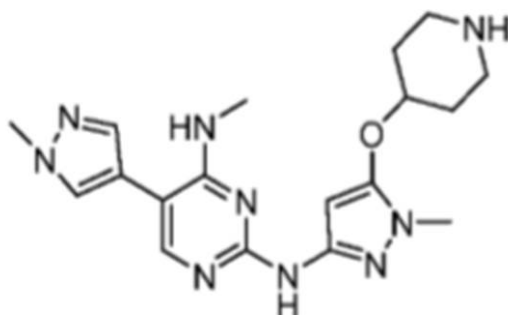
窒素雰囲気下で、化合物1-5 (290 mg, 1.43 mmol)、1-メチル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (358 mg, 1.72 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (54 mg, 0.07 mmol) の混合物にエチレングリコールジメチルエーテル (14 mL)、1N Na₂CO₃ 水溶液 (2.8 mL) を添加し、一晩還流攪拌した。減圧下で溶媒を回収し、残留物を得た。シリカゲルカラム

ムクロマトグラフィーにより精製した後、溶離液として CH_2Cl_2 : EtOH (25 : 1) を用いて白色固体を得た。Yield : 75 % ; mp : 226 – 228 °C ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.88 (s, Ar-H, 1H), 7.49 (s, Ar-H, 1H), 7.35 (s, Ar-H, 1H), 6.22 (br, NH_2 , 2H), 5.96 (q, J = 4.5 Hz, NH, 1H), 3.51 (s, CH_3 , 3H), 2.86 (d, J = 4.5 Hz, CH_3 , 3H) ; ESI-MS : m/z = 205 $[\text{M}+1]^+$ 。

【0033】

ステップ5、 N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(1-メチル-5-(ピペリジン-4-オキシ)ピラゾール-3-イル)-2,4-ジアミノピリミジン(化合物1)の合成

【化22】

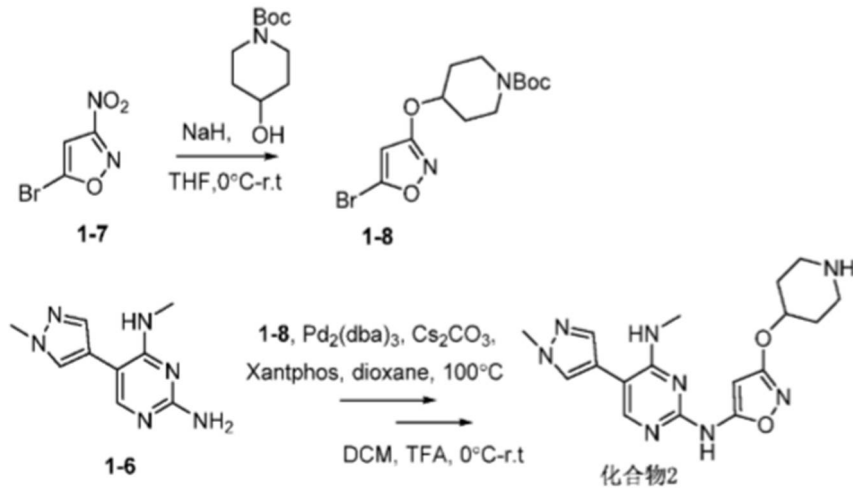


窒素雰囲気下で、化合物5a (169 mg, 0.986 mmol)、2a (376 mg, 0.986 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (9 mg, 0.00986 mmol)、4,5-ビスジフェニルホスフィン-9,9-ジメチルオキサゼピン (15 mg, 0.026 mmol)、炭酸セシウム (450 mg, 1.38 mmol) の混合物に無水ジオキサン (6 mL) を添加し、一晚還流撹拌した。吸引ろ過後、減圧下で溶媒を回収し、残留物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、溶離液として CH_2Cl_2 : EtOH (30 : 1) を用いて白色固体を得た。トリフルオロ酢酸でBoc保護基を脱離させ、白色固体を得た。Yield : 65 % ; LCMS : m/z = 385 $[\text{M}+1]^+$ 。

【0034】

調製実施例2、 N^4 -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- N^2 -(3-(ピペリジン-4-オキシ)イソキサゾール-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン(化合物2)

【化 2 3】



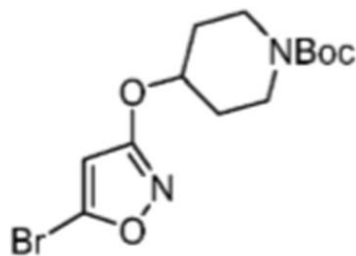
10

【0035】

ステップ1、N-tert-ブトキシカルボニル-4-((5-ブromo-イソキサゾール-3-イル)オキシ)ピペリジン(中間体1-8)の合成

【化 2 4】

20



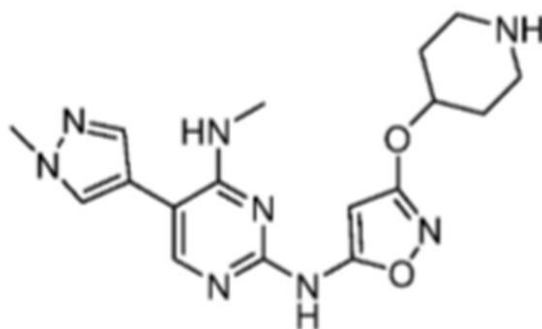
合成ステップは実施例1のステップ1を参照する。化合物1-2と類似の合成方法によって、5-ブromo-3-ニトロピラゾール(化合物1-7)から化合物1-8を合成した。Yield: 63%; LCMS: m/z = 348 [M+1]⁺。

30

【0036】

ステップ2、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N²-(3-(ピペリジン-4-オキシ)イソキサゾール-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン(化合物2)の合成

【化 2 5】



40

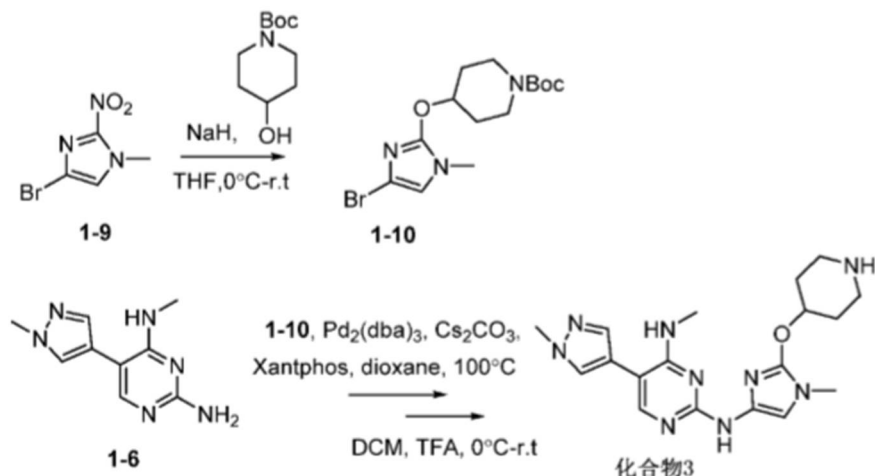
合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。化合物1と類似の合成方法によって、中間体1-8及び1-6から化合物2を合成した。Yield: 65%; LCMS: m/z = 371 [M+1]⁺。

【0037】

50

調製実施例 3、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N²-(1-メチル-2-(ピペリジン-4-オキシ)イミダゾール-4-イル)-2,4-ジアミノピリミジン(化合物 3)

【化 2 6】



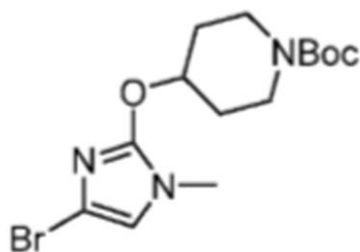
10

【0038】

ステップ 1、N-tert-ブトキシカルボニル-4-((4-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)オキシ)ピペリジン(中間体 1-10)の合成

20

【化 2 7】



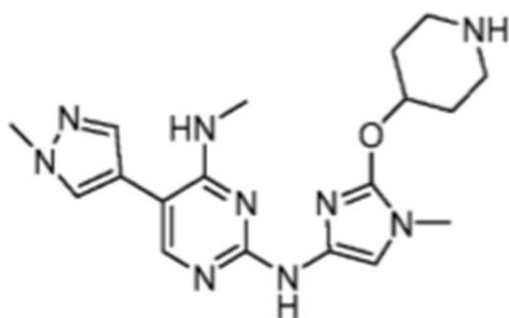
30

合成ステップは実施例 1 のステップ 1 を参照する。化合物 1-2 と類似の合成方法によって、4-ブromo-1-メチル-2-ニトロイミダゾール(化合物 1-9)から化合物 1-10 を合成した。Yield: 67%; LCMS: m/z = 361 [M+1]⁺。

【0039】

ステップ 2、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N²-(1-メチル-2-(ピペリジン-3-オキシ)イミダゾール-4-イル)-2,4-ジアミノピリミジン(化合物 3)の合成

【化 2 8】



40

合成ステップは実施例 1 のステップ 5 を参照する。化合物 1 と類似の合成方法によって、中間体 1-10 及び 1-6 から化合物 3 を合成した。Yield: 65%; LCMS:

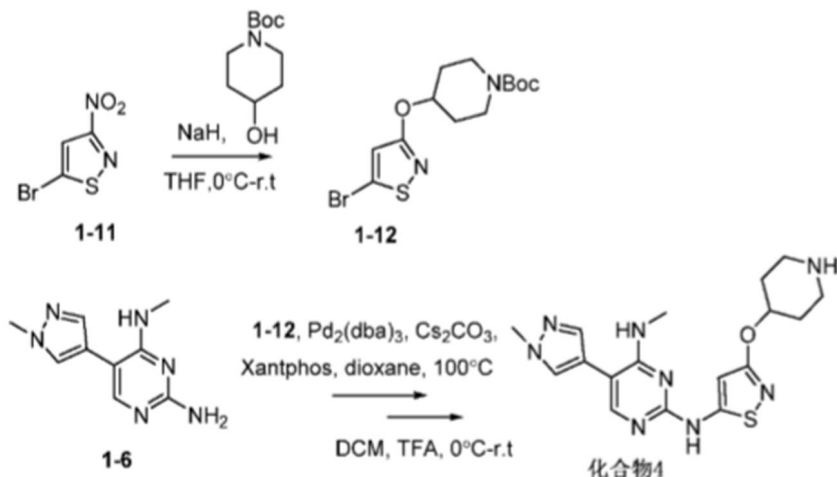
50

$m/z = 384 [M+1]^+$ 。

【0040】

調製実施例4、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N²-(2-(ピペリジン-4-オキシ)イソチアゾール-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン(化合物4)

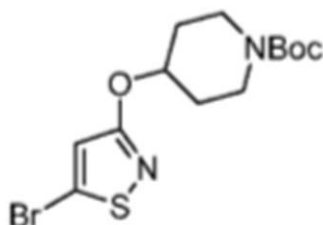
【化29】



【0041】

ステップ1、N-tert-ブトキシカルボニル-4-((5-ブロモ-イソチアゾール-3-イル)オキシ)ピペリジン(中間体1-12)の合成

【化30】

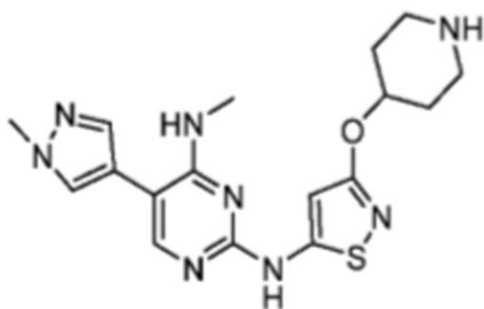


合成ステップは実施例1のステップ1を参照する。化合物1-2と類似の合成方法によって、5-ブロモ-3-ニトロイミダゾール(化合物1-11)から化合物1-12を合成した。Yield: 66%; LCMS: $m/z = 364 [M+1]^+$ 。

【0042】

ステップ2、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N²-(2-(ピペリジン-4-オキシ)イソチアゾール-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン(化合物4)の合成

【化31】



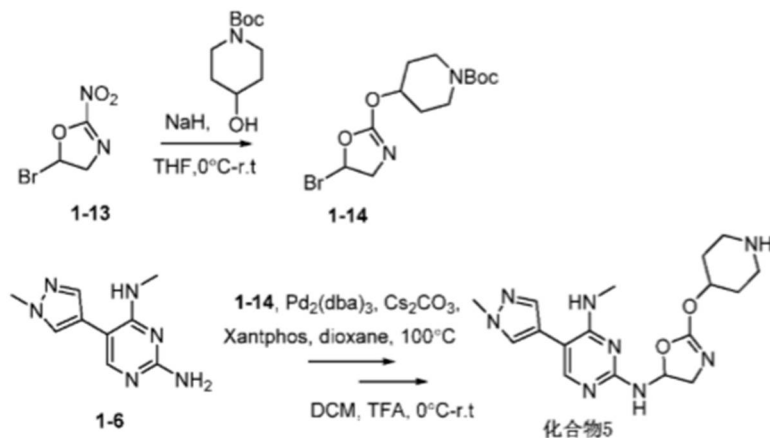
合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。化合物1と類似の合成方法によって、中間体1-12及び1-6を原料として、化合物4を合成した。Yield: 65%;

LCMS: $m/z = 387 [M+1]^+$.

【0043】

調製実施例 5、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N²-(2-(ピペリジン-4-オキシ)-4,5-2H-オキサゾリン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン (化合物 5)

【化 3 2】

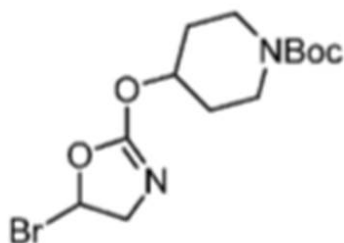


10

【0044】

ステップ 1、N-tert-ブトキシカルボニル-4-((5-ブromo-4,5-2H-オキサゾリン-2-イル)オキシ)ピペリジン (中間体 1-14) の合成

【化 3 3】



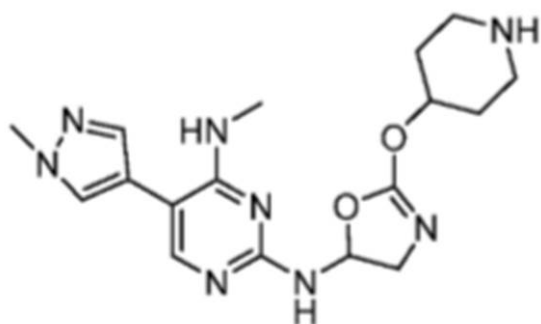
30

合成ステップは実施例 1 のステップ 1 を参照する。化合物 1-2 と類似の合成方法によって、5-ブromo-2-ニトロ-4,5-2H-オキサゾリン化合物 1-13 から化合物 1-14 を合成した。Yield: 67%; LCMS: $m/z = 361 [M+1]^+$.

【0045】

ステップ 2、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N²-(2-(ピペリジン-4-オキシ)-4,5-2H-オキサゾリン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン (化合物 5) の合成

【化 3 4】



10

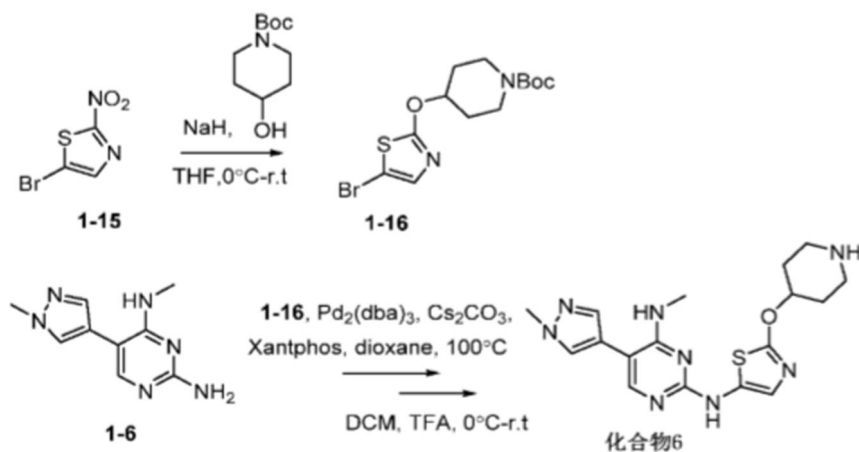
合成ステップは実施例 1 のステップ 5 を参照する。化合物 1 と類似の合成方法によって、中間体 1-14 及び 1-6 を原料として、化合物 5 を合成した。Yield: 65%; LCMS: $m/z = 373 [M+1]^+$ 。

【0046】

調製実施例 6、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N²-(2-(ピペリジン-4-オキシ)チアゾール-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン (化合物 6)

【化 3 5】

20

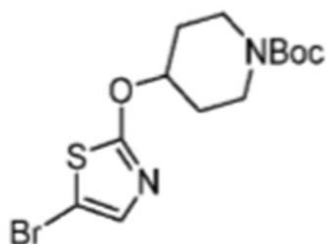


30

【0047】

ステップ 1、N-tert-ブトキシカルボニル-4-((5-ブromo-チアゾール-2-イル)オキシ)ピペリジン (中間体 1-16) の合成

【化 3 6】



40

合成ステップは実施例 1 のステップ 1 を参照する。化合物 1-2 と類似の合成方法によって、5-ブromo-2-ニトロチアゾール (化合物 1-15) から化合物 1-16 を合成した。Yield: 63%; LCMS: $m/z = 364 [M+1]^+$ 。

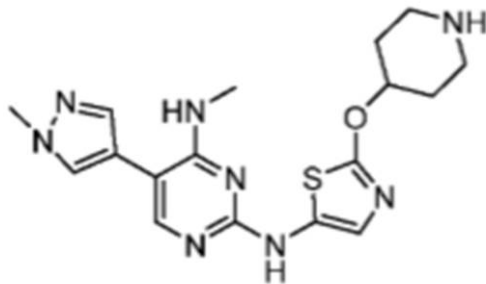
【0048】

ステップ 2、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N

50

2 - (1 - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - オキシ) ピラゾール - 4 - イル) - 2, 4 - ジアミノピリミジン (化合物 3) の合成

【化 3 7】



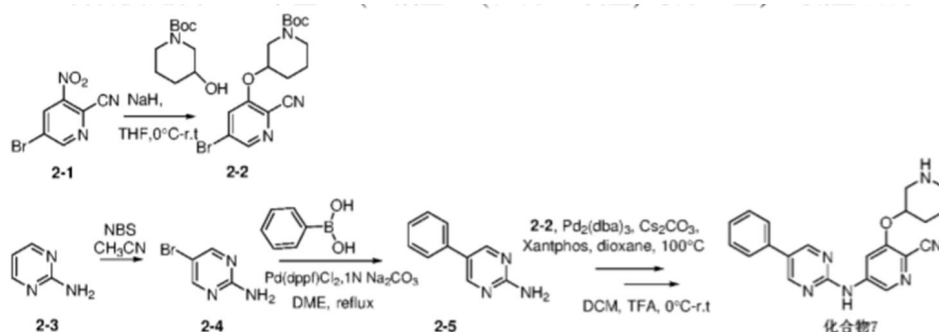
10

合成ステップは実施例 1 のステップ 5 を参照する。化合物 1 と類似の合成方法によって、中間体 1 - 1 6 及び 1 - 6 を原料として、化合物 6 を合成した。Yield: 65%; LCMS: m/z = 387 [M+1]⁺。

【0049】

調製実施例 7、5 - フェニル - N - (2 - シアノ - 3 - (ピペリジン - 3 - オキシ) ピリジン - 5 - イル) - 2 - アミノピリミジン (化合物 7)

【化 3 8】



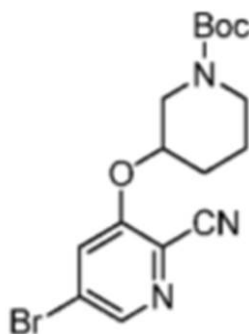
20

30

【0050】

ステップ 1、2 - シアノ - 5 - ブロモ - 3 - (N - tert - ブトキシカルボニルピペリジン - 3 - オキシ) ピリジン (中間体 2 - 2) の合成

【化 3 9】



40

合成ステップは実施例 1 のステップ 1 を参照する。化合物 1 - 2 と類似の合成方法によって、5 - ブロモ - 3 - ニトロ - 2 - シアノピリジン (化合物 2 - 1) と N - tert - ブトキシカルボニル - 3 - ヒドロキシピペリジンを原料として、化合物 2 - 2 を合成した。Yield: 79%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8

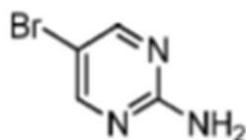
50

. 26 (s, Ar-H, 1H), 7.53 (s, Ar-H, 1H), 4.38 (br, CH, 1H), 3.63 (br, CH, 1H), 3.51 (br, CH, 1H), 3.38 (br, CH, 2H), 1.98-1.96 (m, CH, 1H), 1.91-1.85 (m, CH, 2H), 1.51 (br, CH, 1H), 1.36 (s, CH₃ × 3, 9H); ESI-MS: m/z = 382 [M+1]⁺.

【0051】

ステップ2、5-ブロモ-2-アミノピリミジン（中間体2-4）の合成

【化40】



10

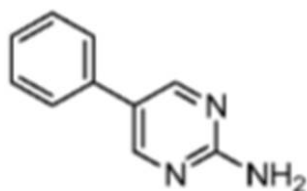
2-アミノピリミジン（2.5 g, 26.29 mmol）をアセトニトリル（25 mL）に溶解し、氷冷下でN-ブロモスクシンイミド（4.6 g, 27.9 mmol）を添加し、室温で遮光し一晩攪拌した。減圧下で溶媒を回収し、水（100 mL）で洗浄し、吸引ろ過後、真空乾燥し、白色固体を得た。Yield: 97%; mp: 241-243 °C.

【0052】

20

ステップ3、2-アミノ-5-フェニルピリミジン（中間体2-5）の合成

【化41】



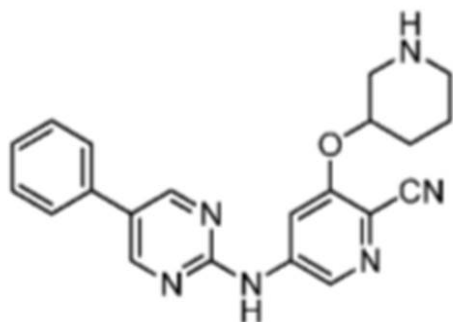
合成ステップは実施例1のステップ4を参照する。中間体2-4及びフェニルボロン酸を原料として、化合物2-5を合成した。Yield: 86%; mp: 159-161 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (s, Ar-H, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, Ar-H, 2H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, Ar-H, 2H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, Ar-H, 1H), 6.77 (s, NH, 2H); ESI-MS: m/z = 172 [M+1]⁺.

30

【0053】

ステップ4、5-フェニル-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン（化合物7）の合成

【化42】



40

合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。中間体2-5と2-2を原料として、化合物7を合成した。Yield: 65%; mp: 84-86 °C; ¹H NMR (

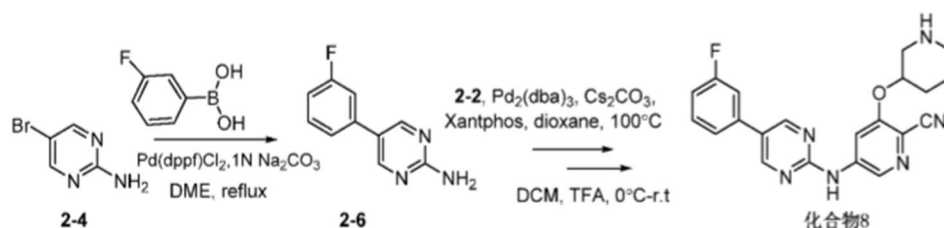
50

500 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.55 (s, NH, 1H), 8.99 (s, Ar-H, 2H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.78 (d, J = 7.0 Hz, Ar-H, 2H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, Ar-H, 2H), 7.43 (t, J = 7.0 Hz, Ar-H, 1H), 4.42–4.37 (m, CH, 1H), 3.19 (d, J = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.81–2.77 (m, CH₂, 1H), 2.66–2.62 (m, CH₂, 1H), 2.56–2.53 (m, CH₂, 1H), 2.14–2.11 (m, CH₂, 1H), 1.76–1.71 (m, CH₂, 1H), 1.65–1.58 (m, CH₂, 1H), 1.54–1.46 (m, CH₂, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 160.22, 158.43, 157.73, 153.05, 142.82, 137.60, 133.83, 129.37, 116.42, 113.77, 111.72, 106.92, 104.53, 86.99, 57.06, 45.54, 38.63, 28.17; ESI-MS: m/z = 373 [M+1]⁺.

【0054】

調製実施例 8、5-(3-フルオロフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン (化合物 8)

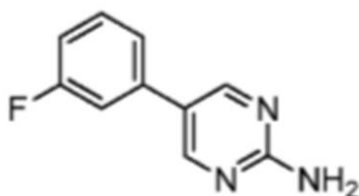
【化 4 3】



【0055】

ステップ 1、2-アミノ-5-(3-フルオロフェニル)ピリミジン (中間体 2-6) の合成

【化 4 4】

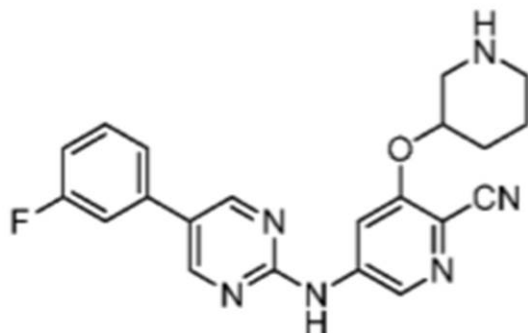


合成ステップは実施例 1 のステップ 4 を参照する。中間体 2-4 と 3-フルオロフェニルボロン酸を原料として、化合物 2-6 を合成し、白色固体を得た。Yield: 83%; mp: 168–170 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.62 (s, Ar-H, 2H), 7.53–7.43 (m, Ar-H, 3H), 7.16–7.11 (m, Ar-H, 1H), 6.86 (s, NH₂, 2H); ESI-MS: m/z = 190 [M+1]⁺.

【0056】

ステップ 2、5-(3-フルオロフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン (化合物 8) の合成

【化 4 5】



10

合成ステップは実施例 1 のステップ 5 を参照する。中間体 2-6 と 2-2 を原料として、化合物 8 を合成し、白色固体を得た。Yield: 72%; mp: 107–109 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.59 (br, NH, 1H), 9.03 (s, Ar-H, 2H), 8.65 (d, J = 1.5 Hz, Ar-H, 1H), 8.37 (s, Ar-H, 1H), 7.70 (d, J = 10.5 Hz, Ar-H, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.56 (dd, J = 14.0 Hz, 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.26 (td, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz, Ar-H, 1H), 4.42–4.37 (m, CH, 1H), 3.19 (dd, J = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH_2 , 1H), 2.82–2.78 (m, CH_2 , 1H), 2.67–2.63 (m, CH_2 , 1H), 2.57–2.52 (m, CH_2 , 1H), 2.14–2.11 (m, CH_2 , 1H), 1.77–1.71 (m, CH_2 , 1H), 1.66–1.59 (m, CH_2 , 1H), 1.54–1.47 (m, CH_2 , 1H); ESI-MS: m/z = 391 $[M+1]^+$.

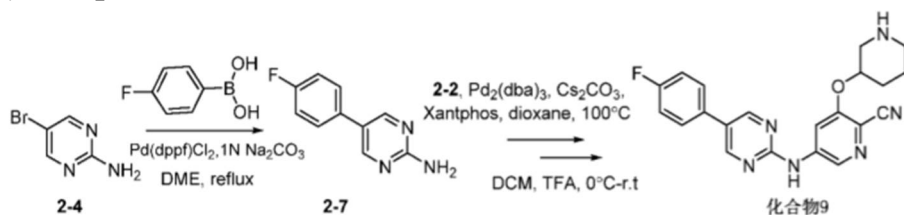
20

【0057】

調製実施例 9、5-(4-フルオロフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン (化合物 9)

【化 4 6】

30

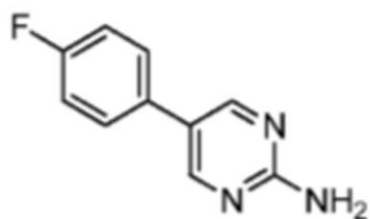


【0058】

ステップ 1、2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ピリミジン (中間体 2-7) の合成

【化 4 7】

40



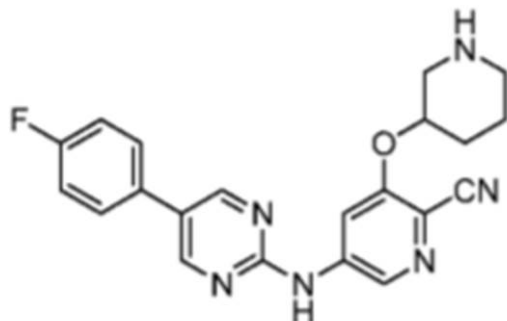
合成ステップは実施例 1 のステップ 4 を参照する。中間体 2-4 と 4-フルオロフェニルボロン酸を原料として、化合物 2-7 を合成し、白色固体を得た。Yield: 85%

50

; mp : 172 – 174 °C ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.58 (s, Ar-H, 2H), 7.68 – 7.64 (m, Ar-H, 2H), 7.29 (t, J = 8.8 Hz, Ar-H, 2H), 6.78 (s, NH_2 , 2H) ; ESI-MS : m/z = 190 $[\text{M}+1]^+$ 。

【0059】

ステップ2、5-(4-フルオロフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン(化合物9)の合成
【化48】



10

合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。中間体2-4と2-2を原料として、化合物9を合成し、白色固体を得た。Yield : 78% ; mp : 182 – 184 °C ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.54 (br, NH, 1H), 8.96 (s, Ar-H, 2H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.36 (s, Ar-H, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5 Hz, 5.5 Hz, Ar-H, 2H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, Ar-H, 2H), 4.41 – 4.36 (m, CH, 1H), 3.20 (dd, J = 12.0 Hz, 2.5 Hz, CH_2 , 1H), 2.82 – 2.78 (m, CH_2 , 1H), 2.67 – 2.63 (m, CH_2 , 1H), 2.57 – 2.52 (m, CH_2 , 1H), 2.14 – 2.11 (m, CH_2 , 1H), 1.77 – 1.71 (m, CH_2 , 1H), 1.65 – 1.58 (m, CH_2 , 1H), 1.54 – 1.46 (m, CH_2 , 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 163.09, 161.14, 158.27, 157.25, 155.90, 141.82, 134.15, 130.59, 128.17, 128.11, 125.15, 116.21, 116.08, 115.91, 113.84, 109.21, 74.69, 49.65, 45.28, 29.82, 24.27 ; ESI-MS : m/z = 391 $[\text{M}+1]^+$ 。

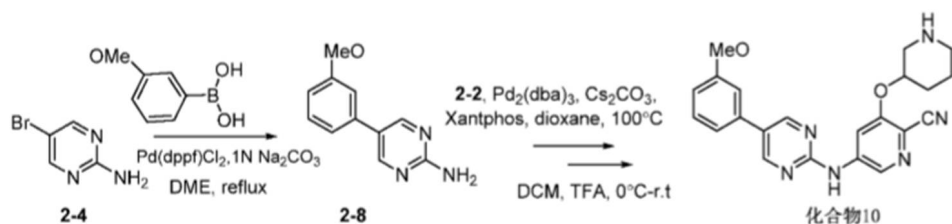
20

30

【0060】

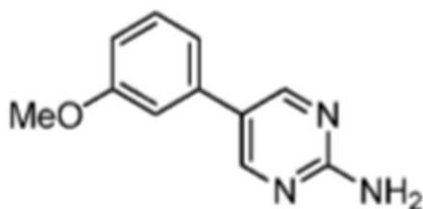
調製実施例10、5-(3-メトキシフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン(化合物10)
【化49】

40



ステップ1、2-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)ピリミジン(中間体2-8)の合成

【化 5 0】



合成ステップは実施例 1 のステップ 4 を参照する。中間体 2-4 と 3-メトキシベンゼンボロン酸を原料として、化合物 2-8 を合成し、白色固体を得た。Yield: 87% ; mp: 133-135 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (s, Ar-H, 2H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, Ar-H, 2H), 6.90 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, Ar-H, 1H), 6.78 (s, NH₂, 2H), 3.81 (s, CH₃, 3H); ESI-MS: m/z = 202 [M+1]⁺.

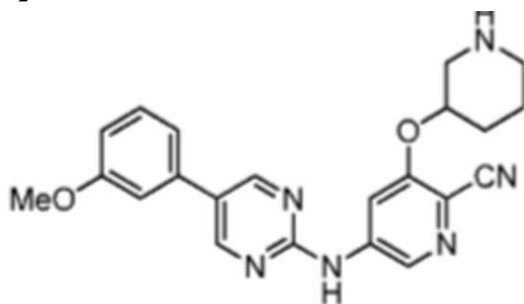
10

【0061】

ステップ 2、5-(3-メトキシフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン (化合物 10) の合成

【化 5 1】

20



合成ステップは実施例 1 のステップ 5 を参照する。中間体 2-8 と 2-2 を原料として、化合物 10 を合成し、白色固体を得た。Yield: 74%; mp: 102-104 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.54 (br, NH, 1H), 8.98 (s, Ar-H, 2H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.33-7.32 (m, Ar-H, 2H), 6.99-6.97 (m, Ar-H, 1H), 4.42-4.37 (m, CH, 1H), 3.85 (s, CH₃, 3H), 3.20 (dd, J = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.82-2.78 (m, CH₂, 1H), 2.68-2.64 (m, CH₂, 1H), 2.57-2.53 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.11 (m, CH₂, 1H), 1.77-1.71 (m, CH₂, 1H), 1.66-1.59 (m, CH₂, 1H), 1.55-1.47 (m, CH₂, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 159.92, 158.41, 157.25, 156.03, 141.83, 135.43, 134.18, 130.23, 125.86, 118.19, 116.23, 113.84, 113.65, 111.37, 109.21, 74.66, 55.22, 49.63, 45.29, 29.81, 24.24; ESI-MS: m/z = 403 [M+1]⁺.

30

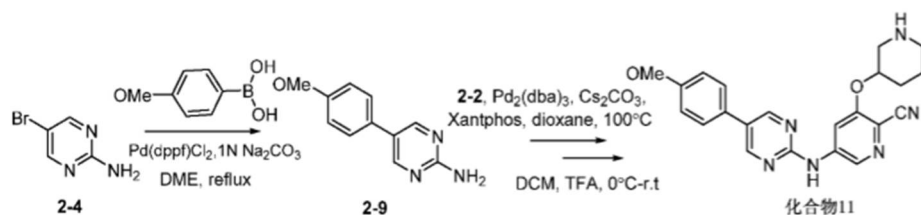
40

【0062】

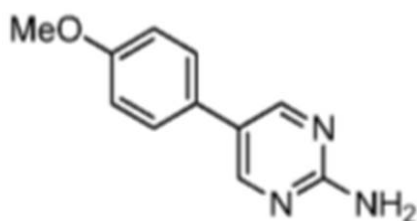
調製実施例 11、5-(4-メトキシフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン

50

ン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン(化合物11)
【化52】



ステップ1、2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)ピリミジン(中間体2-9)の合成
【化53】

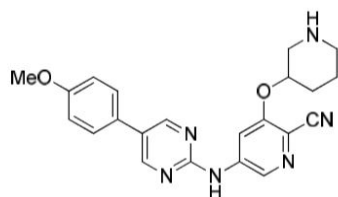


合成ステップは実施例1のステップ4を参照する。中間体2-4と4-メトキシベンゼンボロン酸を原料として、化合物2-9を合成し、白色固体を得た。Yield: 82%; mp: 165-167°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.51 (s, Ar-H, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, Ar-H, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, Ar-H, 2H), 6.67 (s, NH₂, 2H), 3.78 (s, CH₃, 3H); ESI-MS: m/z = 202 [M+1]⁺.

【0063】

ステップ2、5-(4-メトキシフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン(化合物11)の合成

【化54】



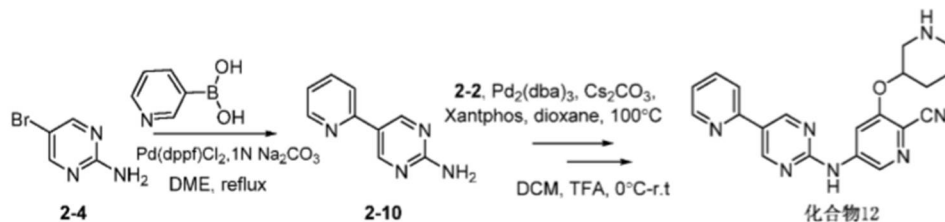
合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。中間体2-9と2-2を原料として、化合物11を合成し、白色固体を得た。Yield: 75%; mp: 218-220°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.47 (s, NH, 1H), 8.91 (s, Ar-H, 2H), 8.64 (s, Ar-H, 1H), 8.36 (s, Ar-H, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, Ar-H, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, Ar-H, 2H), 4.40-4.36 (m, CH, 1H), 3.81 (s, CH₃, 3H), 3.20 (d, J = 12.0 Hz, CH₂, 1H), 2.81-2.78 (m, CH₂, 1H), 2.67-2.62 (m, CH₂, 1H), 2.56-2.51 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.12 (m, CH₂, 1H), 1.76-1.72 (m, CH₂, 1H), 1.66-1.57 (m, CH₂, 1H), 1.54-1.46 (m, CH₂, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 159.25, 157.86, 157.26, 155.34, 141.92

, 134.08, 127.20, 126.29, 125.85, 116.24,
 114.61, 113.65, 109.00, 74.69, 55.20,
 49.69, 45.31, 29.84, 24.31; ESI-MS: m/z =
 403 $[M+1]^+$.

【0064】

調製実施例12、5-(ピリジン-3-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン(化合物12)

【化55】

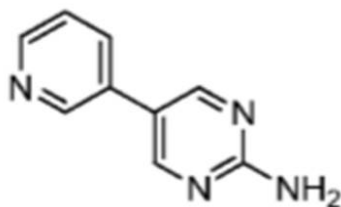


10

【0065】

ステップ1、2-アミノ-5-(ピリジン-3-イル)ピリミジン(中間体2-10)の合成

【化56】



20

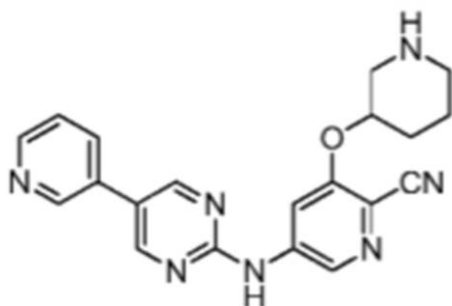
合成ステップは実施例1のステップ4を参照する。中間体2-4とピリジン-3-ボロン酸を原料として、化合物2-10を合成し、白色固体を得た。Yield: 79%; mp: 183-185 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.87 (s, Ar-H, 1H), 8.64 (s, Ar-H, 2H), 8.53 (br, Ar-H, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, Ar-H, 1H), 7.46 (d, J = 4.0 Hz, Ar-H, 1H), 6.89 (s, NH_2 , 2H); ESI-MS: m/z = 173 $[M+1]^+$.

30

【0066】

ステップ2、5-(ピリジン-3-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン(化合物12)の合成

【化57】



40

合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。中間体2-10と2-2を原料とし

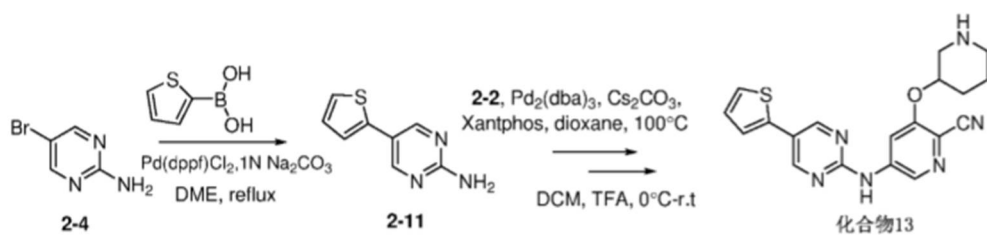
50

て、化合物 12 を合成し、白色固体を得た。Yield: 75%; mp: 221–223 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.61 (br, NH, 1H), 9.06 (s, Ar-H, 2H), 9.00 (d, J = 2.5 Hz, Ar-H, 1H), 8.67 (d, J = 1.5 Hz, Ar-H, 1H), 8.62 (dd, J = 4.5 Hz, 1.5 Hz, Ar-H, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.21 (td, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz, Ar-H, 1H), 4.43–4.39 (m, CH, 1H), 3.20 (dd, J = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.83–2.78 (m, CH₂, 1H), 2.69–2.65 (m, CH₂, 1H), 2.59–2.54 (m, CH₂, 1H), 2.15–2.12 (m, CH₂, 1H), 1.78–1.72 (m, CH₂, 1H), 1.67–1.60 (m, CH₂, 1H), 1.55–1.47 (m, CH₂, 1H); ESI-MS: m/z = 374 [M+1]⁺.

【0067】

調製実施例 13、5-(チオフエン-2-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン(化合物 13)

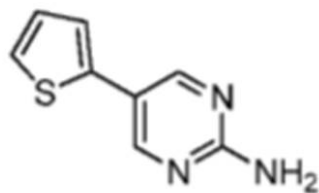
【化 58】



【0068】

ステップ 1、2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)ピリミジン(中間体 2-11)の合成

【化 59】

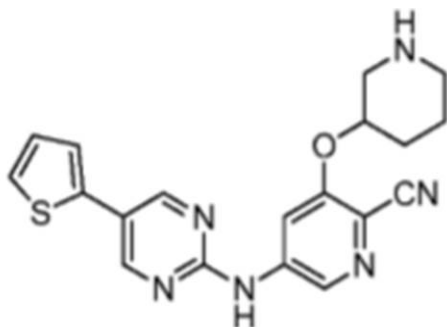


合成ステップは実施例 1 のステップ 4 を参照する。中間体 2-4 とチオフエン-2-ボロン酸を原料として、化合物 2-11 を合成し、白色固体を得た。Yield: 84%; mp: 156–158 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53 (s, Ar-H, 2H), 7.49 (d, J = 4.8 Hz, Ar-H, 1H), 7.38 (d, J = 2.8 Hz, Ar-H, 1H), 7.12 (t, J = 4.4 Hz, Ar-H, 1H), 6.87 (s, NH₂, 2H); ESI-MS: m/z = 178 [M+1]⁺.

【0069】

ステップ 2、5-(チオフエン-2-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン(化合物 13)の合成

【化 60】



10

合成ステップは実施例 1 のステップ 5 を参照する。中間体 2-11 と 2-2 を原料として、化合物 13 を合成し、白色固体を得た。Yield: 74%; mp: 212–214 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.58 (br, NH, 1H), 8.93 (s, Ar-H, 2H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.63–7.61 (m, Ar-H, 2H), 7.20 (dd, J = 5.0 Hz, 3.5 Hz, Ar-H, 1H), 4.42–4.37 (m, CH, 1H), 3.19 (dd, J = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.82–2.78 (m, CH₂, 1H), 2.67–2.63 (m, CH₂, 1H), 2.57–2.52 (m, CH₂, 1H), 2.14–2.10 (m, CH₂, 1H), 1.77–1.71 (m, CH₂, 1H), 1.66–1.59 (m, CH₂, 1H), 1.54–1.46 (m, CH₂, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 158.00, 157.25, 154.63, 141.67, 136.46, 134.18, 128.55, 126.15, 124.27, 121.13, 116.20, 113.91, 109.24, 74.64, 49.63, 45.30, 29.81, 24.26; ESI-MS: m/z = 379 [M+1]⁺.

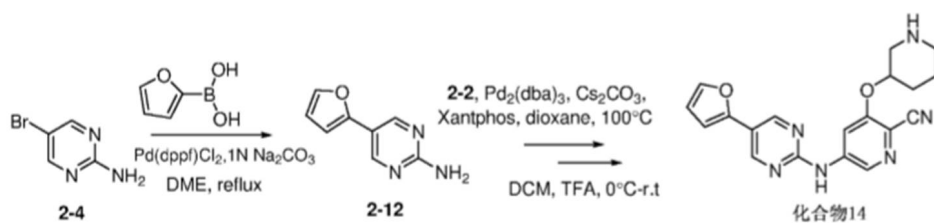
20

【0070】

調製実施例 14、5-(フラン-2-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン (化合物 14)

30

【化 61】

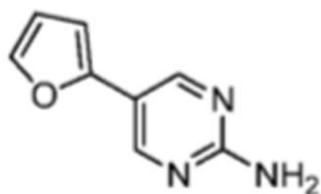


【0071】

40

ステップ 1、2-アミノ-5-(フラン-2-イル)ピリミジン (中間体 2-12) の合成

【化 62】



50

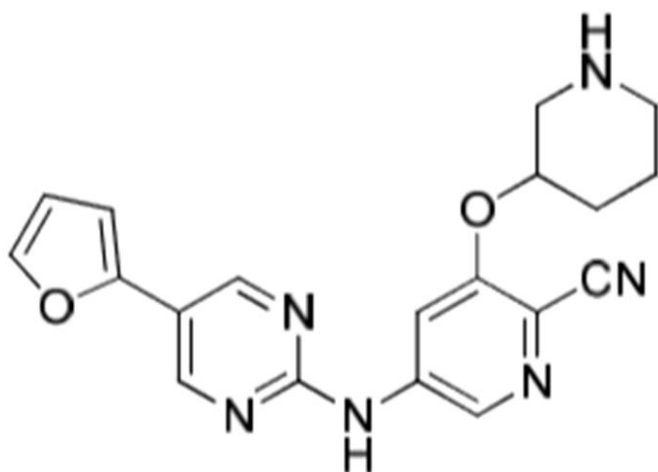
合成ステップは実施例 1 のステップ 4 を参照する。中間体 2-4 とフラン-2-ボロン酸を原料として、化合物 2-12 を合成し、白色固体を得た。Yield: 83%; mp: 156–158 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.57 (s, Ar-H, 2H), 7.69 (s, Ar-H, 1H), 6.88 (s, NH, 2H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 6.56 (s, Ar-H, 1H); ESI-MS: m/z = 162 $[M+1]^+$ 。

【0072】

ステップ 2、5-(フラン-2-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン (化合物 14) の合成

10

【化 63】



20

合成ステップは実施例 1 のステップ 5 を参照する。中間体 2-12 と 2-2 を原料として、化合物 14 を合成し、白色固体を得た。Yield: 70%; mp: 200–202 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.58 (br, NH, 1H), 8.95 (s, Ar-H, 2H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, Ar-H, 1H), 8.36 (s, Ar-H, 1H), 7.81 (s, Ar-H, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, Ar-H, 1H), 6.65 (t, J = 1.6 Hz, Ar-H, 1H), 4.41–4.37 (m, CH, 1H), 3.20 (d, J = 12 Hz, CH_2 , 1H), 2.82–2.79 (m, CH_2 , 1H), 2.67–2.62 (m, CH_2 , 1H), 2.57–2.55 (m, CH_2 , 1H), 2.14–2.12 (m, CH_2 , 1H), 1.76–1.73 (m, CH_2 , 1H), 1.67–1.58 (m, CH_2 , 1H), 1.54–1.49 (m, CH_2 , 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 157.76, 157.23, 153.18, 148.23, 143.35, 141.62, 134.17, 117.90, 116.19, 113.89, 112.08, 109.23, 106.19, 74.66, 49.63, 45.30, 29.81, 24.27; ESI-MS: m/z = 363 $[M+1]^+$ 。

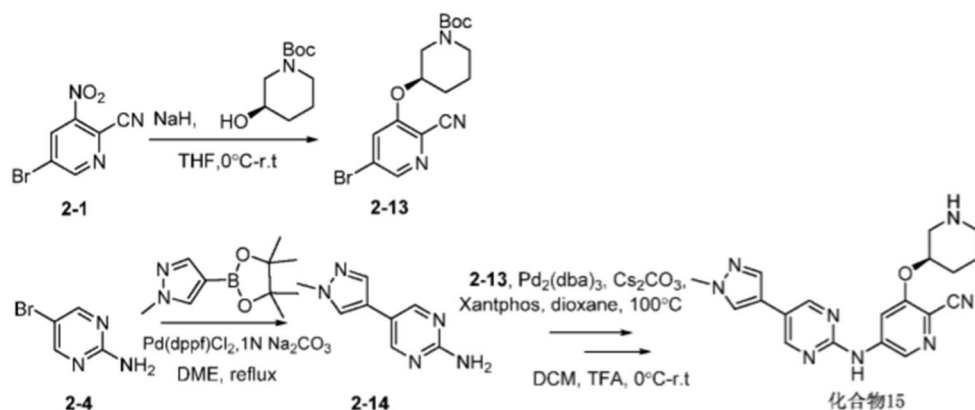
30

40

【0073】

調製実施例 15、(R)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン (化合物 15)

【化 6 4】

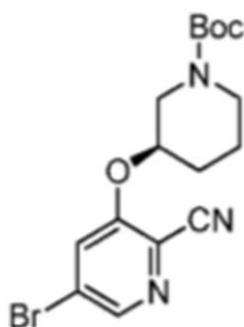


10

【0074】

ステップ1、(R)-2-シアノ-5-ブロモ-3-(N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-オキシ)ピリジン(中間体2-13)の合成

【化 6 5】



20

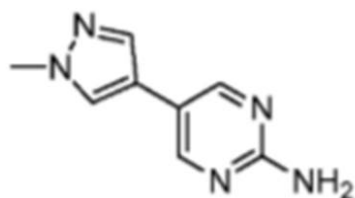
合成ステップは実施例1のステップ1を参照する。化合物1-2と類似の合成方法によって、5-ブロモ-3-ニトロ-2-シアノピリジン(化合物2-1)と(R)-N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピペリジンを原料として、金黄色の油状物を得た。Yield: 63%; LCMS: $m/z = 348 [M+1]^+$ 。Yield: 76%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (s, Ar-H, 1H), 7.53 (s, Ar-H, 1H), 4.38 (br, CH, 1H), 3.63 (br, CH, 1H), 3.51 (br, CH, 1H), 3.38 (br, CH, 2H), 1.98-1.96 (m, CH, 1H), 1.91-1.85 (m, CH, 2H), 1.51 (br, CH, 1H), 1.36 (s, $CH_3 \times 3$, 9H); ESI-MS: $m/z = 382 [M+1]^+$ 。

30

【0075】

ステップ2、2-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン(中間体2-14)の合成

【化 6 6】



40

合成ステップは実施例1のステップ4を参照する。中間体2-4と1-メチルピラゾール

50

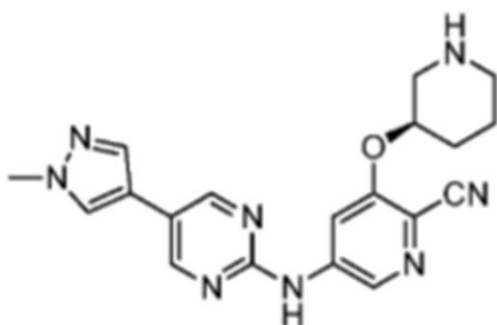
ル-4-ボロン酸ピナコールエステルを原料として、化合物2-14を合成し、白色固体を得た。Yield: 85%; mp: 174-176 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.46 (s, Ar-H, 2H), 8.03 (s, Ar-H, 1H), 7.78 (s, Ar-H, 1H), 6.57 (s, NH₂, 2H), 3.84 (s, CH₃, 3H); ESI-MS: m/z = 176 [M+1]⁺。

【0076】

ステップ3、(R)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン(化合物15)の合成

10

【化67】



20

合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。中間体2-4と2-13を原料として、化合物15を合成し、白色固体を得た。Yield: 73%; mp: 230 °C (分解); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.42 (br, NH, 1H), 8.87 (s, Ar-H, 2H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, Ar-H, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.23 (s, Ar-H, 1H), 7.97 (s, Ar-H, 1H), 4.41-4.36 (m, CH, 1H), 3.89 (s, CH₃, 3H), 3.19 (dd, J = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.82-2.78 (m, CH₂, 1H), 2.68-2.64 (m, CH₂, 1H), 2.58-2.53 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.11 (m, CH₂, 1H), 1.78-1.72 (m, CH₂, 1H), 1.65-1.58 (m, CH₂, 1H), 1.54-1.46 (m, CH₂, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 157.28, 154.26, 141.98, 135.75, 134.02, 127.58, 119.77, 116.28, 115.46, 113.46, 108.76, 74.59, 49.62, 45.27, 38.74, 29.78, 24.19; ESI-MS: m/z = 377 [M+1]⁺。

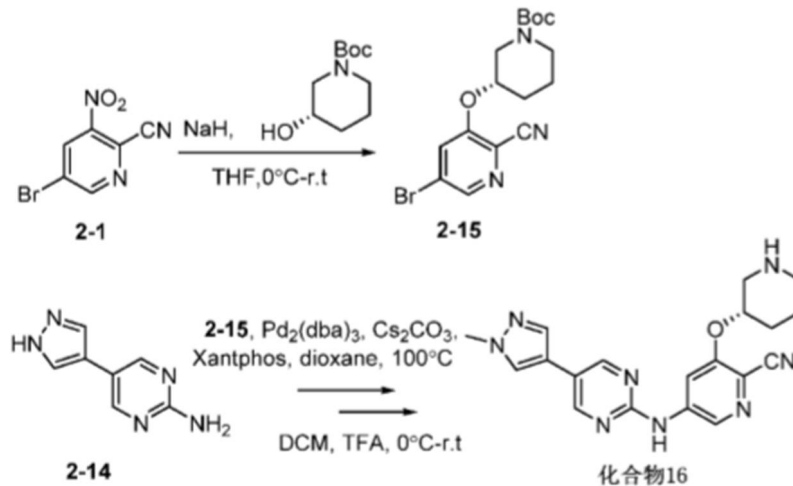
30

40

【0077】

調製実施例16、(R)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン(化合物16)

【化 6 8】

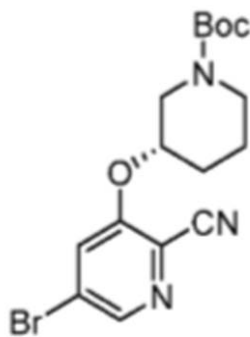


10

【0078】

ステップ1、(S)-2-シアノ-5-ブロモ-3-(N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-オキシ)ピリジン(中間体2-15)の合成

【化 6 9】



20

【0079】

合成ステップは実施例1のステップ1を参照する。化合物1-2と類似の合成方法によって、5-ブロモ-3-ニトロ-2-シアノピリジン(化合物2-1)と(S)-N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピペリジンを原料として、化合物2-15を合成し、金黄色の油状物を得た。Yield: 78%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.26 (s, Ar-H, 1H), 7.53 (s, Ar-H, 1H), 4.38 (br, CH, 1H), 3.63 (br, CH, 1H), 3.51 (br, CH, 1H), 3.38 (br, CH, 2H), 1.98-1.96 (m, CH, 1H), 1.91-1.85 (m, CH, 2H), 1.51 (br, CH, 1H), 1.36 (s, $\text{CH}_3 \times 3$, 9H); ESI-MS: m/z = 382 $[\text{M}+1]^+$ 。

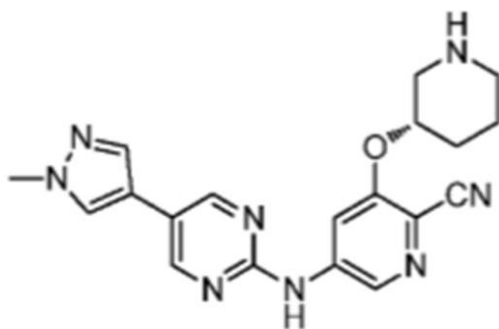
30

40

【0080】

ステップ2、(S)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン(化合物16)の合成

【化 7 0】



10

合成ステップは実施例 1 のステップ 5 を参照する。中間体 2-14 と 2-15 を原料として、化合物 16 を合成し、白色固体を得た。Yield: 72%; mp: 230 °C (分解); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.42 (br, NH, 1H), 8.87 (s, Ar-H, 2H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, Ar-H, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.23 (s, Ar-H, 1H), 7.97 (s, Ar-H, 1H), 4.41-4.36 (m, CH, 1H), 3.89 (s, CH₃, 3H), 3.19 (dd, J = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.82-2.78 (m, CH₂, 1H), 2.68-2.64 (m, CH₂, 1H), 2.58-2.53 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.11 (m, CH₂, 1H), 1.78-1.72 (m, CH₂, 1H), 1.65-1.58 (m, CH₂, 1H), 1.54-1.46 (m, CH₂, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 157.28, 154.26, 141.98, 135.75, 134.02, 127.58, 119.77, 116.28, 115.46, 113.46, 108.76, 74.59, 49.62, 45.27, 38.74, 29.78, 24.19; ESI-MS: m/z = 377 [M+1]⁺。

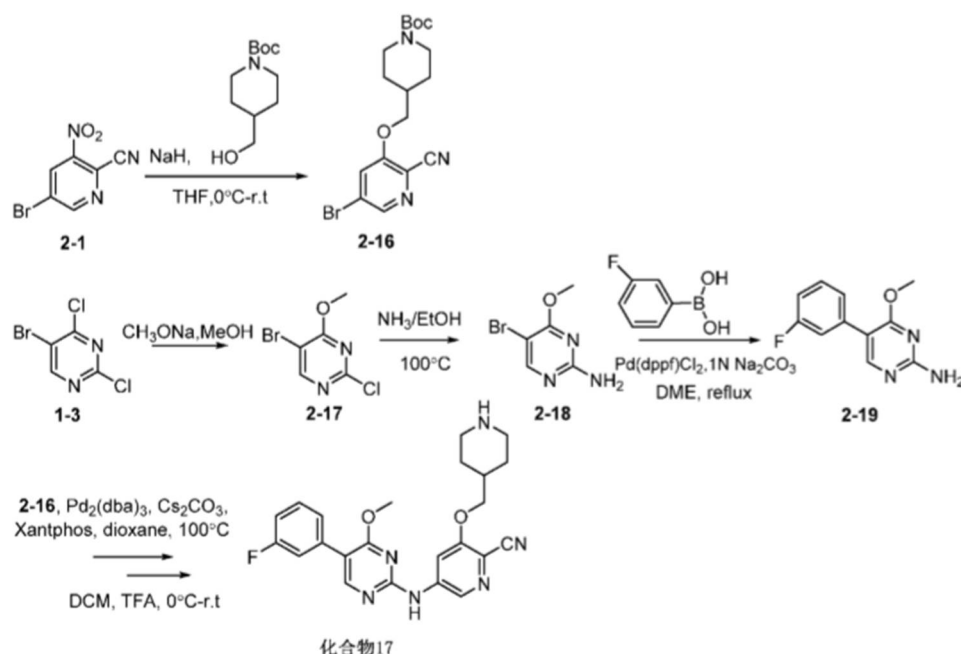
20

30

【0081】

調製実施例 17、4-メトキシ-5-(3-フルオロフェニル)-N-(2-シアノー-3-(ピペリジン-4-メチル)オキシピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン (化合物 17)

【化 7 1】



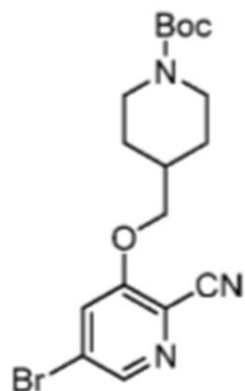
10

【0082】

20

ステップ 1、2-シアノ-5-ブロモ-3-(N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-メチル)オキシピリジン (中間体 2-16) の合成

【化 7 2】



30

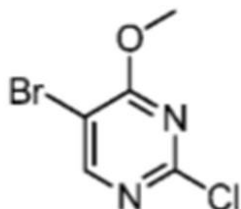
合成ステップは実施例 1 のステップ 1 を参照する。化合物 1-2 と類似の合成方法によって、5-ブロモ-3-ニトロ-2-シアノピリジン (化合物 2-1) と N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-メタノールを原料として、化合物 2-16 を合成し、金黄色の油状物を得た。Yield: 80%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (s, Ar-H, 1H), 7.51 (s, Ar-H, 1H), 4.20 (d, J = 11.5 Hz, CH₂, 2H), 3.95 (br, CH₂, 2H), 2.80 (br, CH₂, 2H), 2.14-2.05 (m, CH, 1H), 1.89 (br, CH₂, 2H), 1.47 (s, CH₃ × 3, 9H), 1.33-1.26 (m, CH₂, 2H); ESI-MS: m/z = 206 [M+1]⁺.

40

【0083】

ステップ 2、4-メトキシ-2-クロロ-5-ブロモピリミジン (中間体 2-17) の合成

【化 7 3】

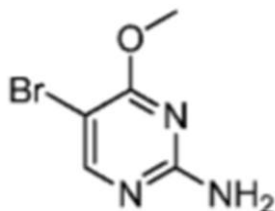


5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン (500 mg, 2.194 mmol) を無水メタノール (5 mL) 中に溶解した。窒素雰囲気下で、ナトリウムメトキシド (ナトリウム 56 mg, 2.42 mmol) のメタノール溶液 (1.85 mL) を滴下し、室温で一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を添加して反応を停止させ、減圧下で溶媒を回収した。CH₂Cl₂ (30 mL) を添加し、水 (30 mL) で洗浄し、減圧下で溶媒を回収した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、溶離液として PE : EtOAc (4 : 1) を用いて、白色固体を得た。Yield : 90 % ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.44 (s, Ar-H, 1H), 4.11 (s, CH₃, 3H) ; ESI-MS : m/z = 223 [M+1]⁺。

【0084】

ステップ 3、4-メトキシ-5-ブロモ-2-アミノピリミジン (中間体 2-18) の合成

【化 7 4】

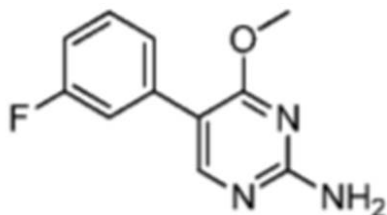


合成ステップは実施例 1 のステップ 3 を参照する。化合物 1-5 と類似の合成方法によって、中間体 2-17 を原料として、化合物 2-18 を合成し、白色固体を得た。Yield : 75 % ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.13 (s, Ar-H, 1H), 5.41 (s, NH₂, 2H), 3.91 (s, CH₃, 3H) ; ESI-MS : m/z = 205 [M+1]⁺。

【0085】

ステップ 4、4-メトキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-アミノピリミジン (中間体 2-19) の合成

【化 7 5】



合成ステップは実施例 1 のステップ 4 を参照する。中間体 2-18 と 3-フルオロフェニルボロン酸を原料として、化合物 2-19 を合成し、白色固体を得た。Yield : 88 % ; mp : 127-128 °C ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

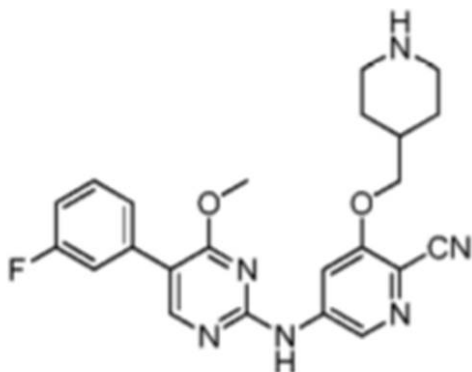
: δ 7.98 (s, Ar-H, 1H), 7.46–7.42 (m, Ar-H, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, Ar-H, 1H), 7.12–7.08 (m, Ar-H, 2H), 5.19 (s, NH_2 , 2H), 4.10 (s, NH_2 , 2H), 3.96 (s, CH_3 , 3H); ESI-MS: m/z = 220 $[\text{M}+1]^+$.

【0086】

ステップ4、4-メトキシ-5-(3-フルオロフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-4-メチル)オキシピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン(化合物17)の合成

【化76】

10



20

合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。中間体2-16と2-19を原料として、化合物17を合成し、白色固体を得た。Yield: 79%; mp: 139–141 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.36 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.18 (s, Ar-H, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.58–7.54 (m, Ar-H, 1H), 7.24–7.21 (m, Ar-H, 2H), 7.15–7.12 (m, Ar-H, 1H), 7.04 (br, N-H, 1H), 4.05 (s, CH_3 , 3H), 3.97 (d, J = 6.5 Hz, CH_2 , 2H), 3.20–3.18 (m, CH_2 , 2H), 2.73–2.72 (m, CH_2 , 2H), 2.13–2.06 (m, CH, 1H), 1.93–1.91 (m, CH_2 , 2H), 1.40–1.32 (m, CH_2 , 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 163.85, 163.46, 161.52, 158.92, 158.03, 157.93, 141.22, 136.25, 135.99, 135.92, 131.07, 131.01, 125.40, 116.22, 116.05, 115.84, 114.98, 114.82, 114.64, 114.14, 111.54, 72.92, 55.50, 44.11, 34.25, 27.19; ESI-MS: m/z = 435 $[\text{M}+1]^+$.

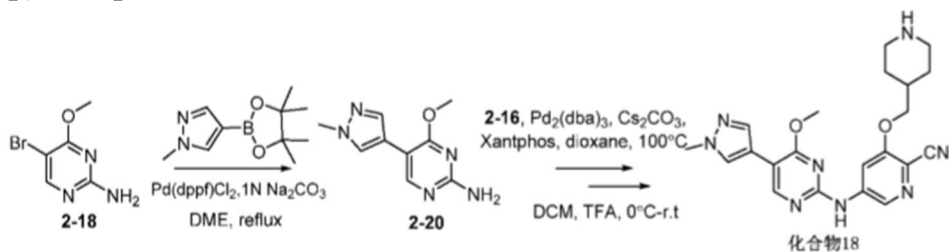
30

40

【0087】

調製実施例18、4-メトキシ-5-(3-フルオロフェニル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-4-メチル)オキシピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン(化合物18)

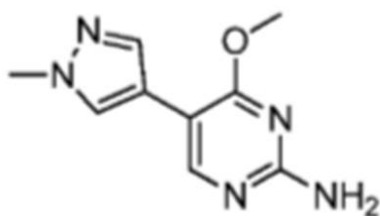
【化 77】



【0088】

ステップ1、4-メトキシ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-アミノピリミジン (中間体2-20) の合成 10

【化 78】

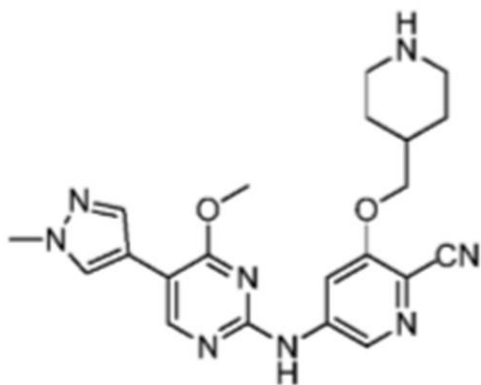


合成ステップは実施例1のステップ4を参照する。中間体2-18と1-メチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルを原料として、化合物2-20を合成し、白色固体を得た。Yield: 85%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (s, Ar-H, 1H), 7.58 (s, Ar-H, 1H), 7.47 (s, Ar-H, 1H), 5.18 (s, NH_2 , 2H), 3.97 (s, CH_3 , 3H), 3.94 (s, CH_3 , 3H); ESI-MS: m/z = 206 $[\text{M}+1]^+$. 20

【0089】

ステップ2、4-メトキシ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-4-メチル)オキシピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン (化合物18) の合成 30

【化 79】



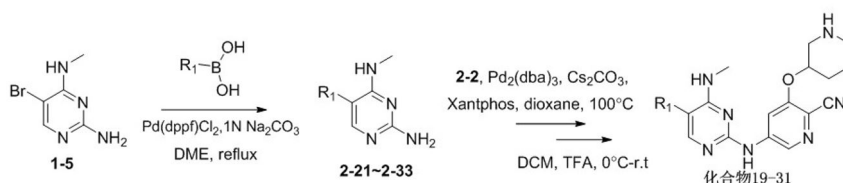
合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。中間体2-16と2-20を原料として、化合物18を合成し、白色固体を得た。Yield: 82%; mp: 213-215 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.02 (s, Ar-H, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.25 (s, Ar-H, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.05 (s, NH, 1H), 7.70 40

(s, Ar-H, 1H), 5.33 (s, NH, 1H), 4.05 (d, J = 6.5 Hz, CH₂, 2H), 3.92 (s, CH₃, 3H), 3.91 (s, CH₃, 3H), 3.31-3.28 (m, CH₂, 2H), 2.93-2.87 (m, CH₂, 2H), 2.19-2.11 (m, CH, 1H), 1.93-1.91 (m, CH₂, 2H), 1.55-1.47 (m, CH₂, 2H); ESI-MS: m/z = 421 [M+1]⁺。

【0090】

調製実施例19、化合物19～31の調製

【化80】



2-21: R₁=フェニル
 2-22: R₁=3-フルオロフェニル
 2-23: R₁=4-フルオロフェニル
 2-24: R₁=2-フルオロフェニル
 2-25: R₁=3-メトキシフェニル
 2-26: R₁=4-メトキシフェニル
 2-27: R₁=2, 4-ジメトキシフェニル
 2-28: R₁=ピリジン-3-イル
 2-29: R₁=ピリジン-4-イル
 2-30: R₁=チオフェン-2-イル
 2-31: R₁=フラン-2-イル
 2-32: R₁=フラン-2-イル
 2-33: R₁=5-メトキシカルボニルチオフェン-2-イル

化合物19: R₁=フェニル
 化合物20: R₁=3-フルオロフェニル
 化合物21: R₁=4-フルオロフェニル
 化合物22: R₁=2-フルオロフェニル
 化合物23: R₁=3-メトキシフェニル
 化合物24: R₁=4-メトキシフェニル
 化合物25: R₁=2, 4-ジメトキシフェニル
 化合物26: R₁=ピリジン-3-イル
 化合物27: R₁=ピリジン-4-イル
 化合物28: R₁=チオフェン-2-イル
 化合物29: R₁=フラン-2-イル
 化合物30: R₁=フラン-2-イル
 化合物31: R₁=5-メトキシカルボニルチオフェン-2-イル

【0091】

ステップ1、中間体2-21～2-33の合成

合成ステップは実施例1のステップ4を参照する。中間体2-15と対応するホウ酸を原料として、化合物2-21～2-33を合成し、白色固体を得た。

【0092】

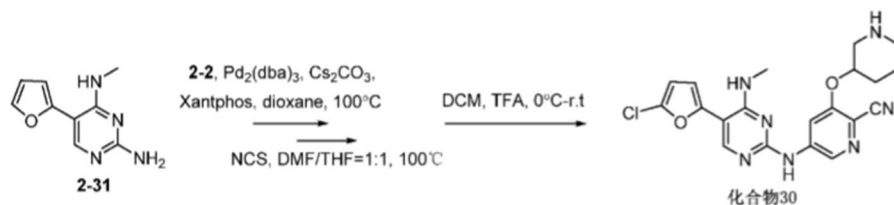
ステップ2、化合物19～31の合成

合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。中間体2-21～2-33と2-2

【0093】

その中、化合物30の合成方法は以下の通りである。

【化81】



【0094】

合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。中間体2-31と2-2を原料として、化合物30の中間体を合成した。Boc保護中間体(100 mg, 0.203 mmol)をDMF / THF (1:1)の混合溶液(2 mL)に溶解した。N-クロロスクシンイミド(27 mg, 0.203 mmol)を滴下し、60℃で5時間攪拌した後、減圧下で溶媒を回収した。酢酸エチルを添加し、水でDMFを洗い流し、有機層を複合した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒の残留物を回収し、トリフルオロ酢酸で保護基を脱離させ、黄色固体を得た。

【0095】

調製実施例20、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-

10

20

30

40

50

N²-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン(化合物32)

【化82】

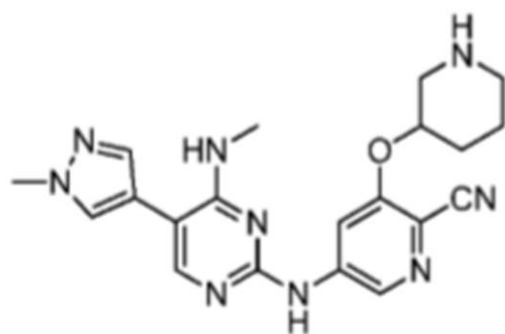


10

【0096】

ステップ1、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N²-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン(化合物32)の合成

【化83】



20

合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。中間体1-6と2-2を原料として、化合物32を合成し、白色固体を得た。Yield: 79%; mp: 207-209 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.92 (s, NH, 1H), 8.51 (s, Ar-H, 2H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.61 (s, Ar-H, 1H), 6.74 (q, J = 4.5 Hz, NH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.89 (s, CH₃, 3H), 3.15 (dd, J = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.94 (d, J = 5.0 Hz, CH₃, 3H), 2.79-2.74 (m, CH₂, 1H), 2.63-2.59 (m, CH₂, 1H), 2.54-2.48 (m, CH₂, 1H), 2.11-2.07 (m, CH₂, 1H), 1.74-1.68 (m, CH₂, 1H), 1.62-1.55 (m, CH₂, 1H), 1.45-1.37 (m, CH₂, 1H); ESI-MS: m/z = 406 [M+1]⁺。

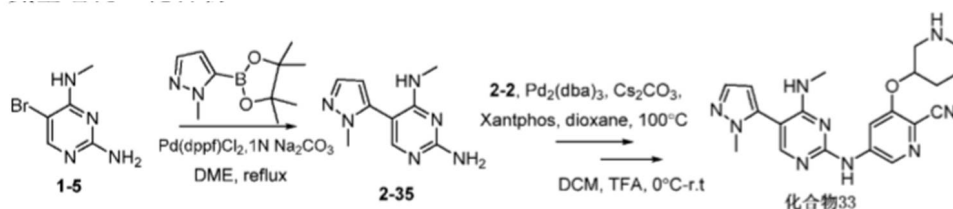
30

40

【0097】

調製実施例21、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N²-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン(化合物33)

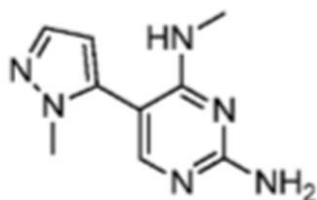
【化 8 4】



【0098】

ステップ1、5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N⁴-メチル-2,4-ジアミノピリミジン(中間体2-35)の合成 10

【化 8 5】

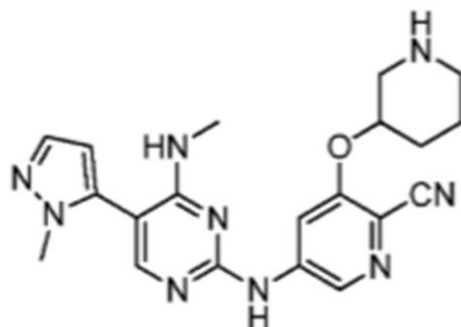


合成ステップは実施例1のステップ4を参照する。中間体1-5と1-メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルを原料として、化合物2-35を合成し、白色固体を得た。Yield: 65%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.54 (s, Ar-H, 1H), 7.47 (d, J = 1.5 Hz, Ar-H, 1H), 6.24 (br, NH₂, 2H), 6.20 (d, J = 1.5 Hz, Ar-H, 1H), 6.07 (q, J = 4.5 Hz, NH, 1H), 3.61 (s, CH₃, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, CH₃, 3H); ESI-MS: m/z = 205 [M+1]⁺. 20

【0099】

ステップ2、N⁴-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N²-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン(化合物33)の合成 30

【化 8 6】



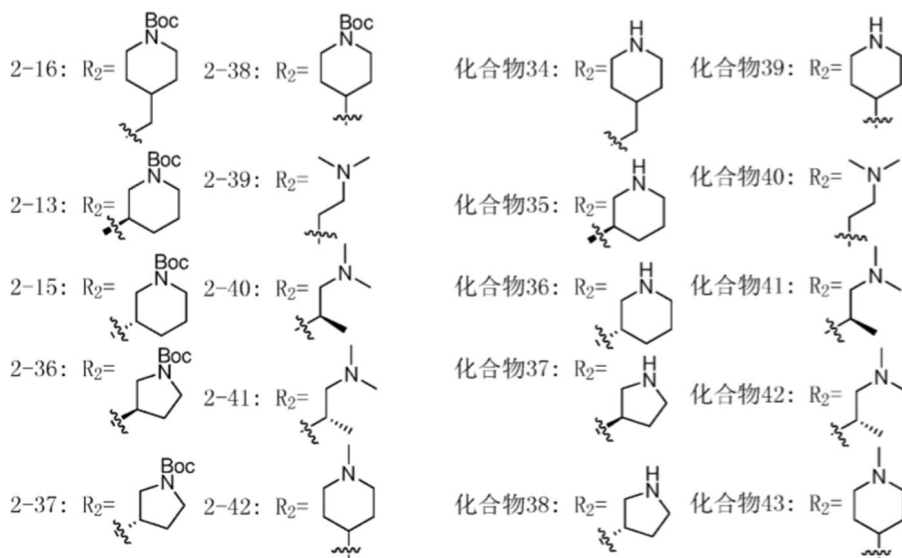
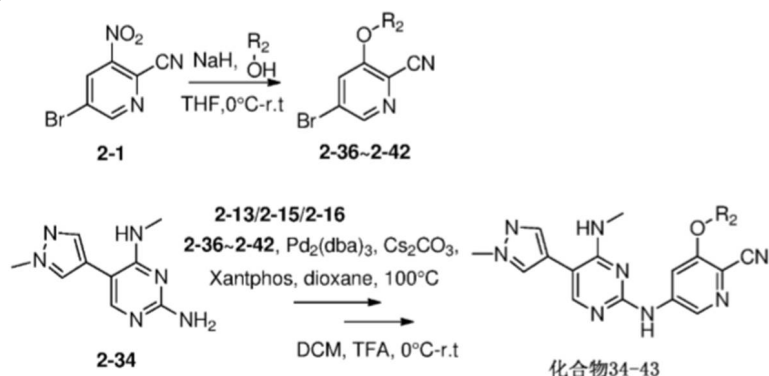
【0100】

合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。中間体2-35と2-2を原料として、化合物33を合成し、白色固体を得た。Yield: 74%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.07 (br, NH, 1H), 8. 50

5.5 (s, Ar-H, 1H), 8.51 (s, Ar-H, 1H), 7.87 (s, Ar-H, 1H), 7.54 (d, $J = 1.6$ Hz, Ar-H, 1H), 6.78 (q, $J = 4.0$ Hz, NH, 1H), 6.32 (d, $J = 1.6$ Hz, Ar-H, 1H), 4.41-4.36 (m, CH, 1H), 3.67 (s, CH₃, 3H), 3.16 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.93 (d, $J = 3.6$ Hz, CH₃, 3H), 2.79-2.75 (m, CH₂, 1H), 2.64-2.59 (m, CH₂, 1H), 2.54-2.49 (m, CH₂, 1H), 2.11-2.07 (m, CH₂, 1H), 1.74-1.68 (m, CH₂, 1H), 1.63-1.56 (m, CH₂, 1H), 1.45-1.37 (m, CH₂, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 160.55, 159.15, 157.30, 155.63, 142.41, 138.23, 135.67, 134.32, 116.34, 113.22, 108.60, 107.38, 101.53, 74.30, 49.78, 45.27, 36.50, 29.89, 28.14, 24.20; ESI-MS: $m/z = 406$ [M+1]⁺.

【0101】

調製実施例 22、化合物 34～43 の調製
【化 87】



【0102】

ステップ 1、中間体 2-36～2-42 の合成

合成ステップは実施例 1 のステップ 1 を参照する。化合物 1-2 と類似の合成方法によって、5-ブロモ-3-ニトロ-2-シアノピリジン（化合物 2-1）と対応するアルコールを原料として、化合物 2-36～2-42 を合成し、生成物を得た。

【0103】

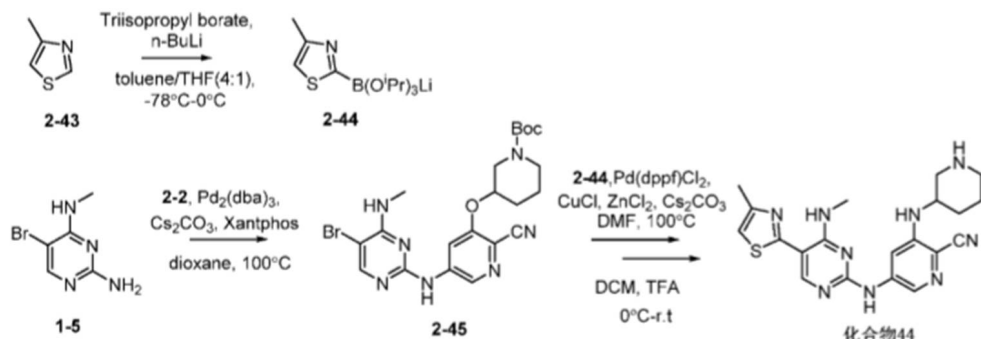
ステップ 2、化合物 34～43 の合成

合成ステップは実施例 1 のステップ 5 を参照する。2-13、2-15、2-16、2-36～2-42 それぞれと中間体 2-34 を原料として、化合物 34-43 を合成し、白色固体を得た。

【0104】

調製実施例 23、N⁴-メチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-N²-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン (化合物 44)

【化 88】

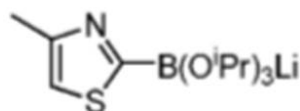


10

【0105】

ステップ 1、リチウム (4-メチルチアゾール-2-イル) ボラートトリイソプロピルエステル (中間体 2-44) の合成

【化 89】



20

窒素雰囲気下で、4-メチルチアゾール (1 g, 10.09 mmol)、トリイソプロピルボレート (2.35 mL, 10.09 mmol) を無水トルエンと THF の混合溶液 (32 mL, v/v, 4:1) 中に溶解した。-78°C に冷却し、n-ブチルリチウム (3.83 mL, 2.5 mol/L, 9.58 mmol) を約 85 分間かけてゆっくり滴下し、135 分間攪拌した。0°C までにゆっくり温め (約 1.5 時間)、イソプロパノール (2.84 mL) を添加し、一晩攪拌した。減圧下で溶媒を回収した後、無水アセトン (17 mL) を添加し、減圧下で均質になるまで回転蒸発した後、室温まで冷却した。窒素雰囲気下で、吸引ろ過後、55°C のアセトニトリルで洗浄し、真空乾燥し、白色固体を得た。精製せずに、直接に次の反応を実施した。

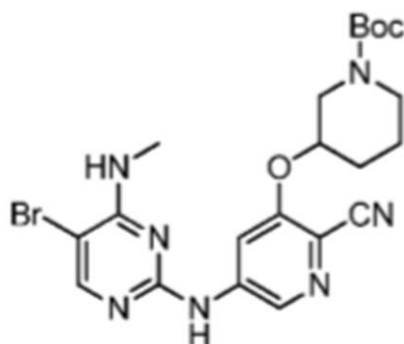
30

【0106】

ステップ 2、N⁴-メチル-5-ブロモ-N²-(2-シアノ-3-(N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン (中間体 2-45) の合成

40

【化 9 0】



10

【0107】

合成ステップは実施例1のステップ5を参照する。中間体1-5と2-2を原料として、中間体2-45を合成し、白色固体を得た。Yield: 70%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.05 (s, NH, 1H), 8.46 (s, Ar-H, 1H), 8.41 (s, Ar-H, 1H), 8.13 (s, Ar-H, 1H), 7.32 (q, J = 4.5 Hz, NH, 1H), 4.59 (br, CH, 1H), 3.96–3.93 (m, CH_2 , 1H), 3.77–3.70 (m, CH_2 , 1H), 3.54–3.43 (m, CH_2 , 1H), 3.07–2.96 (m, CH_2 , 1H), 2.93 (d, J = 4.5 Hz, CH_3 , 3H), 1.94 (br, CH_2 , 2H), 1.85–1.80 (m, CH_2 , 1H), 1.48–1.46 (m, CH_2 , 1H), 1.38 (s, $\text{CH}_3 \times 3$, 9H); ESI-MS: m/z = 504 $[M+1]^+$.

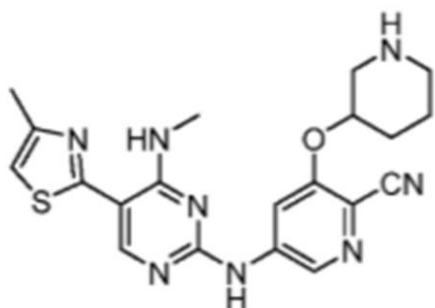
20

【0108】

ステップ3、 N^4 -メチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)- N^2 -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン(化合物44)の合成

【化 9 1】

30



40

窒素雰囲気下で、無水DMF (10 mL)を化合物2-45 (85.3 mg, 0.211 mmol), 2-44 (124 mg, 0.422 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (7.7 mg, 0.011 mmol), CuCl (2.1 mg, 0.021 mmol), ZnCl_2 (28.8 mg, 0.211 mmol), Cs_2CO_3 (137.5 mg, 0.422 mmol)の混合物に添加し、100°Cに加熱し、一晩攪拌した。吸引ろ過した後、減圧下で溶媒を回収して残留物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、溶離液として CH_2Cl_2 :EtOH (30:1)を用いて、白色固体を得た。得られた白色固体をジクロロメタン (3 mL)に溶解し、氷浴下でトリフルオロ酢酸 (3 mL)を滴下し、30分間攪拌した。室温で4.5時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpHを9に中和した。酢酸エチル

50

(40 mL) を添加し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を回収して残留物を得た。

【0109】

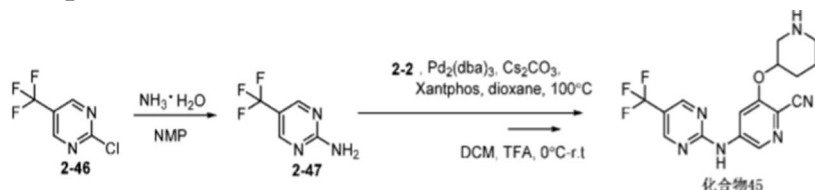
シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、溶離液として $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}(\text{NH}_3)$ (100 : 3) を用いて、白色固体を得た。Yield: 40% ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.05 (s, NH, 1H), 8.46 (s, Ar-H, 1H), 8.41 (s, Ar-H, 1H), 8.13 (s, Ar-H, 1H), 7.32 (q, J = 4.5 Hz, NH, 1H), 4.59 (br, CH, 1H), 3.96–3.93 (m, CH_2 , 1H), 3.77–3.70 (m, CH_2 , 1H), 3.54–3.43 (m, CH_2 , 1H), 3.07–2.96 (m, CH_2 , 1H), 2.93 (d, J = 4.5 Hz, CH_3 , 3H), 1.94 (br, CH_2 , 2H), 1.85–1.80 (m, CH_2 , 1H), 1.48–1.46 (m, CH_2 , 1H), 1.38 (s, $\text{CH}_3 \times 3$, 9H) ; ESI-MS : m/z = 504 $[\text{M}+1]^+$.

10

【0110】

調製実施例 24、5-トリフルオロメチル-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン (化合物 45)

【化 9 2】

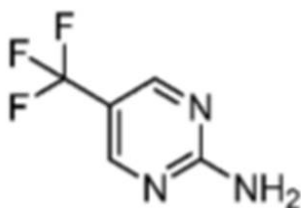


20

【0111】

ステップ 1、5-トリフルオロメチル-ジアミノピリミジン (中間体 2-47) の合成

【化 9 3】



30

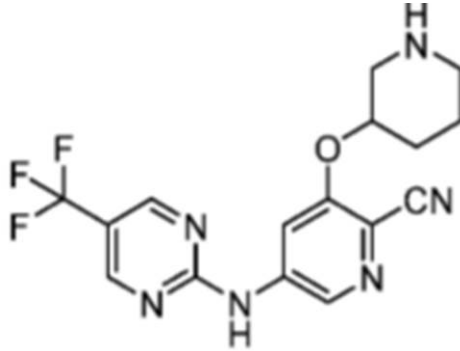
化合物 2-46 (225 mg, 1.23 mmol) をシーリングチューブに入れ、アンモニア (10 mL)、N-メチルピロリドン (10 mL) を添加し、120°C で 24 時間攪拌した。室温に冷却した後、減圧下で溶媒を回収し、残留物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、溶離液として PE : EtOAc (2 : 1) を用いて白色固体を得た。LC-MS : m/z = 164 $[\text{M}+1]^+$.

40

【0112】

ステップ 2、5-トリフルオロメチル-N-(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2-アミノピリミジン (化合物 45) の合成

【化 9 4】



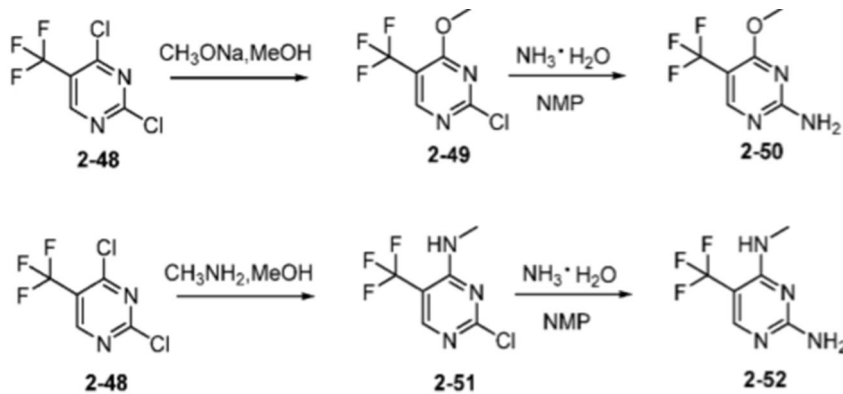
10

合成ステップは実施例 1 のステップ 5 を参照する。中間体 2-47 と 2-2 を原料として、化合物 45 を合成し、白色固体を得た。LC-MS: $m/z = 365$ $[M+1]^+$ 。

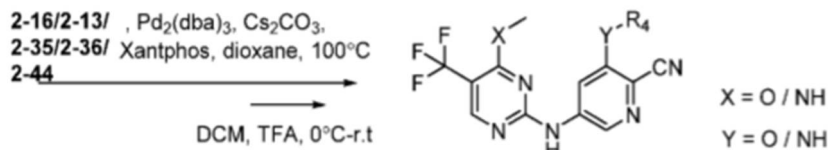
【0113】

調製実施例 25、化合物 46～50 の調製

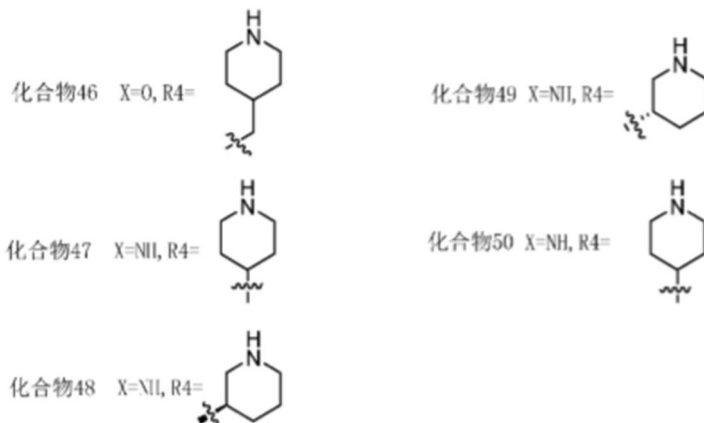
【化 9 5】



20



30



40

【0114】

ステップ 1、中間体 2-49 / 2-51 の合成

合成ステップは実施例 17 のステップ 2、実施例 1 のステップ 2 をそれぞれ参照し、化

50

化合物 2-49/2-51 を得た。質量分析データは、それぞれ LC-MS: m/z = 194 $[M+1]^+$; LC-MS: m/z = 193 $[M+1]^+$ である。

【0115】

ステップ 2、中間体 2-50/2-52 の合成

合成ステップは実施例 24 のステップ 1 を参照する。それぞれ 2-49/2-51 を原料として、化合物 2-50/2-52 を合成し、白色固体を得た。質量分析データは、それぞれ LC-MS: m/z = 194 $[M+1]^+$; LC-MS: m/z = 193 $[M+1]^+$ である。

【0116】

ステップ 3、化合物 46~50 の合成

合成ステップは実施例 1 のステップ 5 を参照する。2-16、2-13、2-35、2-44 と中間体 2-50/2-52 をそれぞれ原料として、化合物 46~50 を合成し、白色固体を得た。質量分析データは、それぞれ LC-MS: m/z = 409 $[M+1]^+$; LC-MS: m/z = 394 $[M+1]^+$; LC-MS: m/z = 394 $[M+1]^+$; LC-MS: m/z = 394 $[M+1]^+$; LC-MS: m/z = 393 $[M+1]^+$ である。

【0117】

中間体 2-21~2-33、2-36~2-42 と化合物 19-31、34-43 の核磁気及び質量分析データを表 1-1、1-2、1-3、1-4 に示す。

【表 1-1】

化合物番号	化合物名称	核磁気及び質量分析データ
中間体 2-21	5-フェニル-N ⁴ -メチル-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.69 (br, Ar-H, 1H), 7.49 (d, J = 5.5 Hz, Ar-H, 2H), 7.13-7.09 (m, Ar-H, 3H), 6.43 (q, J = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.25 (br, NH ₂ , 2H), 2.85 (d, J = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: m/z = 201 $[M+1]^+$
中間体 2-22	5-(3-フルオロフェニル)-N ⁴ -メチル-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.60 (br, Ar-H, 1H), 7.47-7.43 (m, Ar-H, 1H), 7.16-7.11 (m, Ar-H, 3H), 6.36 (q, J = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.21 (br, NH ₂ , 2H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: m/z = 219 $[M+1]^+$
中間体 2-23	5-(4-フルオロフェニル)-N ⁴ -メチル-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.57 (s, Ar-H, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, Ar-H, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, Ar-H, 2H), 6.17 (q, J = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.11 (br, NH ₂ , 2H), 2.85 (d, J = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: m/z = 219 $[M+1]^+$

中間体2-24	5-(2-フルオロフェニル)-N ⁴ -メチル-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.49 (s, Ar-H, 1H), 7.41-7.37 (m, Ar-H, 1H), 7.30-7.27 (m, Ar-H, 1H), 7.25-7.22 (m, Ar-H, 2H), 6.08 (br, NH ₂ , 2H), 6.04 (q, J = 4.5 Hz, NH), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: m/z = 219 [M+1] ⁺
中間体2-25	5-(3-メトキシフェニル)-N ⁴ -メチル-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.55 (s, Ar-H, 1H), 7.34-7.30 (m, Ar-H, 1H), 6.88-6.86 (m, Ar-H, 2H), 6.84 (s, Ar-H, 1H), 6.15 (q, J = 4.5 Hz, NH), 6.01 (br, NH ₂ , 2H), 3.78 (s, CH ₃ , 3H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: m/z = 231 [M+1] ⁺
中間体2-26	5-(4-メトキシフェニル)-N ⁴ -メチル-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.47 (s, Ar-H, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, Ar-H, 2H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, Ar-H, 2H), 6.09 (q, J = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.03 (br, NH ₂ , 2H), 3.77 (s, CH ₃ , 3H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: m/z = 231 [M+1] ⁺
中間体2-27	5-(2,4-ジメトキシフェニル)-N ⁴ -メチル-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.35 (br, Ar-H, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 6.61 (s, Ar-H, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 5.87 (br, NH ₂ , 2H), 5.62 (br, NH, 1H), 3.79 (s, CH ₃ , 3H), 3.71 (s, CH ₃ , 3H), 2.72 (d, J = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: m/z = 261 [M+1] ⁺

10

20

30

40

中間体2-28	5-(ピリジン-3-イル)-N ⁴ -メチル-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.50 (br, Ar-H, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.56 (s, Ar-H, 1H), 7.43-7.40 (m, Ar-H, 1H), 6.35 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.14 (br, NH ₂ , 2H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 202 [M+1] ⁺
中間体2-29	5-(ピリジン-4-イル)-N ⁴ -メチル-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.43 (br, Ar-H, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar-H, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar-H, 2H), 6.18 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.17 (br, NH ₂ , 2H), 2.82 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 202 [M+1] ⁺
中間体2-30	5-(チオフェン-2-イル)-N ⁴ -メチル-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.66 (s, Ar-H, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, Ar-H, 1H), 7.13-7.11 (m, Ar-H, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, Ar-H, 1H), 6.30 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.21 (br, NH ₂ , 2H), 2.80 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 207 [M+1] ⁺
中間体2-31	5-(フラン-2-イル)-N ⁴ -メチル-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.64 (s, Ar-H, 1H), 7.57-7.48 (m, Ar-H, 1H), 6.54 (br, Ar-H, 2H), 6.44 (q, <i>J</i> = 3.5 Hz, NH, 1H), 6.22 (br, NH ₂ , 2H), 2.86 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 191 [M+1] ⁺

10

20

30

中間体2-33	5-(5-メトキシカルボニルチオフェン-2-イル)-N ⁴ -メチル-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.78 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.77 (s, Ar-H, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, Ar-H, 1H), 6.56 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.40 (br, NH ₂ , 2H), 3.82 (s, CH ₃ , 3H), 2.80 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 265 [M+1] ⁺
---------	---	---

10

【0118】

【表1-2】

化合物番号	化合物名称	核磁気及び質量分析データ
化合物19	N ⁴ -メチル-5-フェニル-N ² -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.96 (br, NH, 1H), 8.54 (s, Ar-H, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 7.82 (s, Ar-H, 1H), 7.50-7.47 (m, Ar-H, 2H), 7.42-7.40 (m, Ar-H, 3H), 6.77 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 4.41-4.36 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2.93 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.75 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.49 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.75-1.69 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.38 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (125 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.20, 158.17, 157.35, 153.93, 142.67, 134.67, 134.19, 129.02, 128.78, 127.46, 116.43, 112.85, 112.77, 108.20, 74.26, 49.78, 45.27, 29.89, 28.28, 24.19; ESI-MS: <i>m/z</i> = 402 [M+1] ⁺

20

30

40

化合物20	N ⁴ -メチル-5-(3-フルオロフェニル)-N ² -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.03 (s, NH, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, Ar-H, 2H), 7.86 (s, Ar-H, 1H), 7.54 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, Ar-H, 1H), 7.26-7.21 (m, Ar-H, 3H), 6.92 (q, <i>J</i> = 4.0 Hz, NH, 1H), 4.41-4.38 (m, CH, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, CH ₂ , 1H), 2.92 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H), 2.78-2.76 (m, CH ₂ , 1H), 2.65-2.61 (m, CH ₂ , 1H), 2.55-2.53 (m, CH ₂ , 1H), 2.09 (br, CH ₂ , 1H), 1.73-1.71 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.45-1.39 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (125 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 163.39, 161.45, 160.05, 158.36, 157.29, 154.18, 142.58, 137.13, 137.07, 134.25, 130.95, 130.88, 124.97, 116.40, 115.74, 115.57, 114.34, 114.17, 112.99, 111.62, 108.32, 74.07, 49.50, 45.13, 29.71, 28.26, 23.88; ESI-MS: <i>m/z</i> = 420 [M+1] ⁺
-------	---	--

10

20

30

化合物 21	N ⁴ -メチル-5-(4-フルオロフェニル)-N ² -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.96 (br, NH, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 8.52 (s, Ar-H, 1H), 7.80 (s, Ar-H, 1H), 7.44-7.41 (m, Ar-H, 2H), 7.31-7.28 (m, Ar-H, 2H), 6.77 (q, <i>J</i> = 4.6 Hz, NH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2.92 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.78-2.74 (m, CH ₂ , 1H), 2.63-2.59 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.49 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.07 (m, CH ₂ , 1H), 1.74-1.68 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.45-1.37 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 162.64, 160.70, 160.32, 158.24, 157.34, 153.92, 142.64, 134.18, 131.08, 131.02, 116.41, 115.89, 115.72, 112.87, 111.90, 108.22, 74.28, 49.80, 45.28, 29.89, 28.22, 24.21; ESI-MS: <i>m/z</i> = 420 [M+1] ⁺
--------	---	--

10

20

化合物 22	N ⁴ -メチル-5-(2-フルオロフェニル)-N ² -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.99 (br, NH, 1H), 8.55 (s, Ar-H, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 7.82 (s, Ar-H, 1H), 7.50-7.45 (m, Ar-H, 1H), 7.40-7.37 (m, Ar-H, 1H), 7.33-7.29 (m, Ar-H, 2H), 6.73 (q, <i>J</i> = 3.6 Hz, NH, 1H), 4.42-4.37 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2.92 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.78-2.74 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.49 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.73-1.70 (m, CH ₂ , 1H), 1.64-1.57 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.38 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.92, 160.29, 158.97, 158.69, 157.33, 154.77, 142.58, 134.24, 132.09, 130.10, 130.03, 124.92, 122.03, 121.90, 116.38, 116.08, 115.91, 112.99, 108.40, 106.78, 74.30, 49.79, 45.28, 29.88, 28.15, 24.20; ESI-MS: <i>m/z</i> = 420 [M+1] ⁺
--------	---	--

10

20

30

化合物 23	N ⁴ -メチル-5-(3-メトキシフェニル)-N ² -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.96 (br, NH, 1H), 8.54 (s, Ar-H, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 7.84 (s, Ar-H, 1H), 7.40-7.37 (m, Ar-H, 1H), 6.97-6.95 (m, Ar-H, 3H), 6.79 (q, <i>J</i> = 3.6 Hz, NH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.81 (s, CH ₃ , 3H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1.6 Hz, CH ₂ , 1H), 2.94 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.74 (m, CH ₂ , 1H), 2.63-2.59 (m, CH ₂ , 1H), 2.54 (dd, <i>J</i> = 17.6 Hz, 2.4 Hz, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.74-1.68 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.37 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.14, 159.60, 158.16, 157.34, 153.81, 142.65, 135.97, 134.17, 130.06, 120.92, 116.41, 114.06, 113.33, 112.85, 112.66, 108.19, 74.29, 55.01, 49.82, 45.29, 29.91, 28.26, 24.23; ESI-MS: <i>m/z</i> = 432 [M+1] ⁺
--------	---	--

10

20

30

化合物 24	N ⁴ -メチル-5-(4-メトキシフェニル)-N ² -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.92 (s, NH, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 2H), 7.77 (s, Ar-H, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, Ar-H, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, Ar-H, 2H), 6.68 (q, <i>J</i> = 3.6 Hz, NH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.80 (s, CH ₃ , 3H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1.6 Hz, CH ₂ , 1H), 2.92 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.78-2.74 (m, CH ₂ , 1H), 2.63-2.59 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.49 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.07 (m, CH ₂ , 1H), 1.74-1.68 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.45-1.37 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.44, 158.74, 157.97, 157.35, 153.56, 142.72, 134.14, 130.07, 126.64, 116.64, 114.48, 112.74, 112.59, 108.09, 74.27, 55.15, 49.82, 45.29, 29.90, 28.25, 24.22; ESI-MS: <i>m/z</i> = 432 [M+1] ⁺
--------	---	---

10

20

化合物 25	N ⁴ -メチル-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-N ² -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.88 (s, NH, 1H), 8.55 (s, Ar-H, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 7.66 (s, Ar-H, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, Ar-H, 1H), 6.67 (s, Ar-H, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, Ar-H, 1H), 6.33 (q, <i>J</i> = 3.6 Hz, NH, 1H), 4.41-4.36 (m, CH, 1H), 3.82 (s, CH ₃ , 3H), 3.75 (s, CH ₃ , 3H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1.6 Hz, CH ₂ , 1H), 2.90 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.74 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.50 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.73-1.70 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.45-1.37 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.74, 160.71, 158.25, 158.11, 157.37, 154.11, 142.85, 134.14, 131.90, 116.48, 115.27, 112.61, 109.92, 108.01, 105.31, 98.90, 74.20, 55.36, 55.27, 49.76, 45.25, 29.87, 28.16, 24.15; ESI-MS: <i>m/z</i> = 462 [M+1] ⁺
--------	--	---

10

20

30

化合物 26	N ⁴ -メチル-5-(ピリジン-3-イル)-N ² -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.00 (br, NH, 1H), 8.60-8.58 (m, Ar-H, 2H), 8.55 (s, Ar-H, 1H), 8.52 (s, Ar-H, 1H), 7.86 (s, Ar-H, 1H), 7.83-7.81 (m, Ar-H, 1H), 7.50-7.47 (m, Ar-H, 1H), 6.98 (q, <i>J</i> = 3.6 Hz, NH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2.92 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.75 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.49 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.75-1.69 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.38 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.37, 158.58, 157.32, 154.50, 149.46, 148.44, 142.54, 136.55, 134.22, 130.70, 123.84, 116.37, 113.01, 109.51, 108.36, 74.31, 49.81, 45.29, 29.90, 28.20, 24.22; ESI-MS: <i>m/z</i> = 403 [M+1] ⁺
--------	--	---

10

20

30

化合物 27	N ⁴ -メチル-5-(ピリジン-4-イル)-N ² -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.06 (br, NH, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, Ar-H, 2H), 8.55 (s, Ar-H, 1H), 8.50 (s, Ar-H, 1H), 7.94 (s, Ar-H, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, Ar-H, 2H), 7.06 (q, <i>J</i> = 3.6 Hz, NH, 1H), 4.41-4.36 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2.94 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₂ , 3H), 2.79-2.75 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.55-2.51 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.73-1.71 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.39 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.30, 159.20, 157.80, 155.17, 150.59, 143.14, 142.91, 134.78, 123.90, 116.85, 113.68, 110.59, 109.00, 74.78, 50.26, 45.77, 30.37, 28.76, 24.68; ESI-MS: <i>m/z</i> = 403 [M+1] ⁺
--------	--	--

10

20

化合物28	N ⁴ -メチル-5-(チ オフエン-2-イル)- N ² -(2-シアノ-3 -(ピペリジン-3-オ キシ)ピリジン-5-イ ル)-2,4-ジアミノ ピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.05 (br, NH, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 8.51 (s, A r-H, 1H), 7.96 (s, Ar-H, 1 H), 7.63 (d, J = 4.0 Hz, A r-H, 1H), 7.22-7.19 (m, Ar -H, 2H), 6.95 (q, J = 3.6 Hz, NH, 1H), 4.41-4.37 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, J = 9. 6 Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2. 97 (d, J = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.75 (m, CH ₂ , 1H), 2.63-2.59 (m, CH ₂ , 1H), 2. 54-2.49 (m, CH ₂ , 1H), 2.11 -2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.73-1 .70 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.5 6 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.38 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 M Hz, DMSO-d ₆): δ 160.12, 158 .32, 157.34, 154.46, 142. 45, 135.46, 134.25, 128.1 1, 126.62, 126.02, 116.40 , 113.09, 108.40, 105.78, 74.29, 49.83, 45.32, 29. 93, 28.39, 24.26; ESI-MS: m / z = 408 [M+1] ⁺
-------	---	---

10

20

化合物29	N ⁴ -メチル-5-(フラン-2-イル)-N ² -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.07 (br, NH, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, Ar-H, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, Ar-H, 1H), 8.25 (s, Ar-H, 1H), 7.75 (s, Ar-H, 1H), 7.07 (q, <i>J</i> = 3.6 Hz, NH, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, Ar-H, 1H), 6.63-6.62 (m, Ar-H, 1H), 4.41-4.37 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 3.04 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.80-2.76 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.55-2.53 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.75-1.69 (m, CH ₂ , 1H), 1.64-1.57 (m, CH ₂ , 1H), 1.47-1.39 (m, CH ₂ , 1H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 392 [M+1] ⁺
-------	---	---

10

20

化合物30	N ⁴ -メチル-5-(5-クロロフラン-2-イル)-N ² -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.07 (br, NH, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, Ar-H, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, Ar-H, 1H), 8.25 (s, Ar-H, 1H), 7.75 (s, Ar-H, 1H), 7.07 (q, <i>J</i> = 3.6 Hz, NH, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, Ar-H, 1H), 6.63-6.62 (m, Ar-H, 1H), 4.41-4.37 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 3.04 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.80-2.76 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.55-2.53 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.75-1.69 (m, CH ₂ , 1H), 1.64-1.57 (m, CH ₂ , 1H), 1.47-1.39 (m, CH ₂ , 1H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 426 [M+1] ⁺
-------	--	---

30

40

化合物31	N ⁴ -メチル-5-(5- -メトキシカルボニルチ オフエン-2-イル)- N ² -(2-シアノ-3 -(ピペリジン-3-オ キシ)ピリジン-5-イ ル)-2,4-ジアミノ ピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.10 (br, NH, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 8.46 (s, A r-H, 1H), 8.03 (s, Ar-H, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, A r-H, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, Ar-H, 1H), 7.12 (q, <i>J</i> = 3.2 Hz, NH, 1H), 4.39-4 .36 (m, CH, 1H), 3.86 (s, CH ₃ , 3H), 3.17 (dd, <i>J</i> = 9. 6 Hz, 1.6 Hz, CH ₂ , 2H), 2. 97 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, CH ₃ , 3H), 2.80-2.77 (m, CH ₂ , 1H), 2.65-2.61 (m, CH ₂ , 1H), 2. 10-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.74 -1.71 (m, CH ₂ , 1H), 1.64-1 .57 (m, CH ₂ , 1H), 1.47-1.3 9 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 161.67, 1 59.83, 158.71, 157.26, 15 5.02, 143.51, 142.20, 134 .40, 131.32, 127.40, 116. 34, 113.37, 108.61, 104.8 3, 74.25, 52.23, 49.76, 4 5.30, 29.88, 28.40, 24.17 . ESI-MS: <i>m/z</i> = 466 [M+1] ⁺
-------	---	---

10

20

【0119】

30

【表 1 - 3】

化合物番号	化合物名称	核磁気及び質量分析データ
中間体 2-36	(R)-2-シアノ-5- -ブromo-3-(N-tert- ブトキシカルボ ニルピロール-3-オキ シ)ピリジン	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.48 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.29 (s, Ar-H, 1H), 5.32 (br, CH, 1H), 3.62-3.55 (m, CH, 1H), 3.49-3.44 (m, CH ₂ , 2H), 3.39-3.33 (m, CH ₂ , 1H), 2.21-2.16 (m, CH ₂ , 1H), 2.13-2.09 (m, CH ₂ , 1H), 1.41 (s, CH ₃ ×3, 9H); ESI-MS: m/z = 368 [M+1] ⁺
中間体 2-37	(S)-2-シアノ-5- -ブromo-3-(N-tert- ブトキシカルボ ニルピロール-3-オキ シ)ピリジン	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.48 (d, J = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.29 (s, Ar-H, 1H), 5.32 (br, CH, 1H), 3.62-3.55 (m, CH, 1H), 3.49-3.44 (m, CH ₂ , 2H), 3.39-3.33 (m, CH ₂ , 1H), 2.21-2.16 (m, CH ₂ , 1H), 2.13-2.09 (m, CH ₂ , 1H), 1.41 (s, CH ₃ ×3, 9H); ESI-MS: m/z = 368 [M+1] ⁺
中間体 2-38	2-シアノ-5-ブromo- -3-(N-tert- ブトキシカルボニルピ リジン-4-オキシ)ピ リジン	^1H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.34 (s, Ar-H, 1H), 7.51 (s, Ar-H, 1H), 4.66-4.62 (m, CH, 1H), 3.69-3.63 (m, CH ₂ , 2H), 3.52-3.46 (m, CH ₂ , 2H), 1.99-1.92 (m, CH ₂ , 2H), 1.90-1.82 (m, CH ₂ , 2H), 1.47 (s, CH ₃ ×3, 9H); ESI-MS: m/z = 382 [M+1] ⁺
中間体 2-39	2-シアノ-5-ブromo- -3-(2-ジメチルア ミノ)エトキシピリジン	^1H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.27 (s, Ar-H, 1H), 7.49 (s, Ar-H, 1H), 4.16 (t, J = 7.0 Hz, CH ₂ , 2H), 2.78 (t, J = 7.0 Hz, CH ₂ , 2H), 2.31 (s, CH ₃ ×2, 6H); ESI-MS: m/z = 270 [M+1] ⁺

10

20

30

40

中間体2-40	(R)-2-シアノ-5- -ブromo-3-(1-(ジメチルアミノ)プロピル-2-オキシ)ピリジン	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (s, Ar-H, 1H), 7.62 (s, Ar-H, 1H), 4.62-4.55 (m, CH, 1H), 2.76-2.71 (m, CH_2 , 1H), 2.54-2.49 (m, CH_2 , 1H), 2.31 (s, $\text{CH}_3 \times 2$, 6H), 1.40 (d, $J = 8.0$ Hz, CH_3 , 3H); ESI-MS: $m/z = 284$ $[\text{M}+1]^+$
中間体2-41	(S)-2-シアノ-5- -ブromo-3-(1-(ジメチルアミノ)プロピル-2-オキシ)ピリジン	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (s, Ar-H, 1H), 7.62 (s, Ar-H, 1H), 4.62-4.55 (m, CH, 1H), 2.76-2.71 (m, CH_2 , 1H), 2.54-2.49 (m, CH_2 , 1H), 2.31 (s, $\text{CH}_3 \times 2$, 6H), 1.40 (d, $J = 8.0$ Hz, CH_3 , 3H); ESI-MS: $m/z = 284$ $[\text{M}+1]^+$
中間体2-42	2-シアノ-5-ブromo-3-(N-メチルピペリジン-4-オキシ)ピリジン	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.44 (s, Ar-H, 1H), 8.28 (s, Ar-H, 1H), 4.81-4.78 (m, CH, 1H), 2.57 (br, CH_2 , 2H), 2.32-2.28 (m, CH_2 , 2H), 2.21 (s, CH_3 , 3H), 1.96-1.92 (m, CH_2 , 2H), 1.75-1.69 (m, CH_2 , 2H); ESI-MS: $m/z = 296$ $[\text{M}+1]^+$

10

20

30

【0120】

【表 1 - 4】

化合物番号	化合物名称	核磁気及び質量分析データ
化合物 3 4	N ⁴ -メチル-5-(1- -メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)-N ² - -(2-シアノ-3-(ピペリジン-4-メチル)オキシピリジン-5- イル)-2,4-ジアミ ノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.96 (br, NH, 1H), 8.60 (s, Ar-H, 1H), 8.42 (s, Ar -H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.89 (s, Ar-H, 1H), 7.6 2 (s, Ar-H, 1H), 6.71 (q, J = 4.4 Hz, NH, 1H), 3.95 (d, J = 6.4 Hz, CH ₂ , 2H), 3.89 (s, CH ₃ , 3H), 2.99-2. 96 (m, CH ₂ , 2H), 2.94 (d, J = 4.4 Hz, CH ₃ , 3H), 2.52 -2.47 (m, CH ₂ , 2H), 1.89-1. 86 (m, CH, 1H), 1.71-1.68 (m, CH ₂ , 2H), 1.22-1.12 (m, CH ₂ , 2H); ESI-MS: m/z = 4 20 [M+1] ⁺
化合物 3 5	(R)-N ⁴ -メチル- 5-(1-メチル-1H -ピラゾール-4-イル) -N ² -(2-シアノ -3-(ピペリジン-3 -オキシ)ピリジン-5 -イル)-2,4-ジア ミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.91 (s, NH, 1H), 8.52 (s, Ar-H, 1H), 8.51 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.61 (s, Ar-H, 1H), 6.73 (q, J = 4.0 Hz, NH, 1H), 4.40-4. 35 (m, CH, 1H), 3.89 (s, CH ₃ , 3H), 3.15 (dd, J = 9. 6 Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2. 95 (d, J = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.75 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2. 54-2.51 (m, CH ₂ , 1H), 2.11 -2.07 (m, CH ₂ , 1H), 1.75-1. 69 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.5 6 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.38 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 M Hz, DMSO-d ₆): δ 160.27, 157. 75, 157.37, 153.08, 142. 73, 137.65, 134.13, 129.4 2, 116.48, 113.78, 112.70 , 108.03, 104.51, 74.25, 49.80, 45.30, 38.65, 29.9 0, 28.28, 24.20; ESI-MS: m /z = 406 [M+1] ⁺

10

20

30

40

化合物 36	(S)-N ⁴ -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N ² -(2-シアノ-3-(ピペリジン-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.91 (s, NH, 1H), 8.52 (s, Ar-H, 1H), 8.51 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.61 (s, Ar-H, 1H), 6.73 (q, <i>J</i> = 4.0 Hz, NH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.89 (s, CH ₃ , 3H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2.95 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.75 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.51 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.07 (m, CH ₂ , 1H), 1.75-1.69 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.38 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.27, 157.75, 157.37, 153.08, 142.73, 137.65, 134.13, 129.42, 116.48, 113.78, 112.70, 108.03, 104.51, 74.25, 49.80, 45.30, 38.65, 29.90, 28.28, 24.20; ESI-MS: <i>m/z</i> = 406 [M+1] ⁺
--------	--	---

10

20

化合物37	(R)-N ⁴ -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N ² -(2-シアノ-3-(ピロール-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.92 (br, NH, 1H), 8.60 (s, Ar-H, 1H), 8.39 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 2H), 7.62 (s, Ar-H, 1H), 6.72 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, NH, 1H), 4.96 (br, CH, 1H), 3.89 (s, CH ₃ , 3H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 12.4 Hz, 5.2 Hz, CH ₂ , 1H), 2.94-2.93 (m, CH ₂ , 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, CH ₃ , 3H), 2.83-2.79 (m, CH ₂ , 1H), 2.10-2.02 (m, CH ₂ , 1H), 1.87-1.84 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.28, 157.72, 157.58, 152.97, 142.66, 137.65, 133.79, 129.43, 116.48, 113.76, 112.41, 107.91, 104.64, 80.01, 52.80, 45.48, 38.66, 33.25, 28.15; ESI-MS: <i>m/z</i> = 392 [M+1] ⁺
化合物38	(S)-N ⁴ -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N ² -(2-シアノ-3-(ピロール-3-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.92 (br, NH, 1H), 8.60 (s, Ar-H, 1H), 8.39 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 2H), 7.62 (s, Ar-H, 1H), 6.72 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, NH, 1H), 4.96 (br, CH, 1H), 3.89 (s, CH ₃ , 3H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 12.4 Hz, 5.2 Hz, CH ₂ , 1H), 2.94-2.93 (m, CH ₂ , 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, CH ₃ , 3H), 2.83-2.79 (m, CH ₂ , 1H), 2.10-2.02 (m, CH ₂ , 1H), 1.87-1.84 (m, CH ₂ , 1H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 392 [M+1] ⁺

10

20

30

40

化合物 39	N ⁴ -メチル-5-(1- -メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)-N ² - -(2-シアノ-3-(ピペリジン-4-オキシ)ピリジン-5-イル)- -2,4-ジアミノピリ ミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.90 (s, NH, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 8.47 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.61 (s, Ar-H, 1H), 6.73 (q, <i>J</i> = 4.8 Hz, NH, 1H), 4.58-4.54 (m, CH, 1H), 3.88 (s, CH ₃ , 3H), 3.00-2.96 (m, CH ₂ , 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, CH ₃ , 3H), 2.58-2.53 (m, CH ₂ , 2H), 1.96-1.92 (m, CH ₂ , 2H), 1.61-1.53 (m, CH ₂ , 2H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 406 [M+1] ⁺
化合物 40	N ⁴ -メチル-5-(1- -メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)-N ² - -(2-シアノ-3-(2-ジメチルアミノエト キシ)ピリジン-5-イ ル)-2,4-ジアミノ ピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.96 (s, NH, 1H), 8.56 (s, Ar-H, 1H), 8.48 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.61 (s, Ar-H, 1H), 6.73 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, NH, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, CH ₂ , 2H), 3.88 (s, CH ₃ , 3H), 2.94 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, CH ₃ , 3H), 2.72 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, CH ₂ , 2H), 2.25 (s, CH ₃ ×2, 6H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.22, 158.43, 157.73, 153.05, 142.82, 137.60, 133.83, 129.37, 116.42, 113.77, 111.72, 106.92, 104.53, 66.99, 57.06, 45.54, 38.63, 28.17; ESI-MS: <i>m/z</i> = 394 [M+1] ⁺

10

20

30

化合物41	(R)-N ⁴ -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N ² -(2-シアノ-3-(1-ジメチルアミノプロピル-2-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.94 (s, NH, 1H), 8.54 (s, Ar-H, 2H), 7.92 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.63 (s, Ar-H, 1H), 6.74 (q, J = 4.4 Hz, NH, 1H), 4.69-4.65 (m, CH, 1H), 3.91 (s, CH ₃ , 3H), 2.96 (d, J = 4.4 Hz, CH ₂ , 3H), 2.63-2.58 (m, CH ₂ , 1H), 2.53-2.48 (m, CH ₂ , 1H), 2.24 (s, CH ₃ ×2, 6H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: m/z = 408 [M+1] ⁺
化合物42	(S)-N ⁴ -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N ² -(2-シアノ-3-(1-ジメチルアミノプロピル-2-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.94 (s, NH, 1H), 8.54 (s, Ar-H, 2H), 7.92 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.63 (s, Ar-H, 1H), 6.73 (q, J = 4.4 Hz, NH, 1H), 4.69-4.65 (m, CH, 1H), 3.90 (s, CH ₃ , 3H), 2.95 (d, J = 4.4 Hz, CH ₂ , 3H), 2.62-2.58 (m, CH ₂ , 1H), 2.51-2.48 (m, CH ₂ , 1H), 2.24 (s, CH ₃ ×2, 6H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: m/z = 408 [M+1] ⁺

10

20

30

化合物43	N ⁴ -メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N ² -(2-シアノ-3-(N-メチルピペリジン-4-オキシ)ピリジン-5-イル)-2,4-ジアミノピリミジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.91 (s, NH, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 8.47 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.62 (s, Ar-H, 1H), 6.73 (q, J = 4.4 Hz, NH, 1H), 4.54 (br, CH, 1H), 3.89 (s, CH ₃ , 3H), 2.94 (d, J = 4.0 Hz, CH ₂ , 3H), 2.58 (br, CH ₂ , 2H), 2.22 (br, CH ₂ , 2H), 2.19 (s, CH ₃ , 3H), 1.97 (br, CH ₂ , 2H), 1.77 (br, CH ₂ , 2H); ESI-MS: m/z = 420 [M+1] ⁺
-------	---	---

40

【0121】

<本発明に開示されている化合物のChk1阻害効果について>

50

スタウロスポリン (Staurosporine) を陽性対照として、ADP-Glo アッセイキットを用いてChk1酵素阻害活性 (IC₅₀) を評価した。化合物は、Chk1プロテインキナーゼに作用し、そのリン酸化基質Cdc25Cを阻害し、リン酸化過程ではATPを消費する必要がある。反応が完了された後、ADP-GloTM Reagentによって残りのATPを消費した。反応過程で生成されたADPは、ADP-Glo Detection ReagentによってATPに変換される。ATPは、Ultra-GloTM ルシフェラーゼ触媒反応の基質として機能し、光シグナルを生成する。試験化合物をDMSO中に溶解して10mMのストック溶液を作製し、試験のために特定の比率で12個の異なる濃度に希釈した。384ウェルプレートで、各ウェルに10 μLの試験化合物及び20 μLの2.5X Chk1キナーゼを添加した。対照群には、20 μLの1X緩衝液を添加した。室温で10分間インキュベートし、20 μLの2.5X基質を添加した。37℃で1時間インキュベートし、50 μLのADP-GloTM Reagentを添加し、反応を停止させ、37℃で1時間インキュベートした。ADP-Glo Detection Reagent 100 μLを添加し、37℃で30分間インキュベートした。各試料について3つの平行なウェルを設定し、ルミネセンス (luminescence) 蛍光マイクロプレートリーダーを使用して吸光度を測定し、GraphPad Prism 5ソフトウェアを使用してデータを処理し、IC₅₀ 値を計算した。

10

【0122】

<本発明に開示されている化合物のChk1キナーゼに対する阻害活性について>
表2は化合物のChk1キナーゼに対するIC₅₀ (μM) に関するものである。

20

【表 2】

Compd.	Chk 1 (IC ₅₀ , nM)	Compd.	Chk 1 (IC ₅₀ , μM)
1	>10 μM	24	6
2	>10 μM	25	12
3	>10 μM	26	9.5
4	>10 μM	27	78.5
5	>10 μM	28	9.2
6	>10 μM	29	4.7
7	>10 μM	30	387.7
8	>10 μM	31	14.2
9	4.7	32	6.9
10	16	33	4.8
11	14	34	0.6
12	7.8	35	6.8
13	5.1	36	5.3
14	49	37	1.0
15	25	38	893.8
16	1.9	39	17.0
17	8.8	40	0.4
18	1.8	41	8.6
19	50	42	1.1
20	>10 μM	43	12
21	>10 μM	44	0.7
22	>10 μM	45	<1 μM
23	>10 μM	46	<1 μM
47	<1 μM	48	<1 μM
49	<1 μM	50	<1 μM
スタウロスポリン	1.2		

【0123】

表のデータから分かるように、ほとんどの化合物はChk1プロテインキナーゼの強力な阻害剤であり、24個化合物のChk1阻害活性は陽性化合物スタウロスポリンに匹敵し、5つの化合物は陽性対照のスタウロスポリンより優れている。従って、本発明におけるChk1阻害剤として使用可能な2-置換ピリミジン系誘導体は広い抗腫瘍用途の見込みを有する。

【0124】

<本発明に開示されている化合物の様々な腫瘍細胞に対する増殖阻害活性について>

細胞株：ヒト多発性骨髄腫細胞RPMI 8226、ヒトマントル細胞リンパ腫細胞Mino、Jeko-1、ヒトリンパ腫細胞Romas、ヒト急性単球性白血病細胞MV-4-11、ヒト乳癌細胞MCF-7、ヒト肺癌細胞A549、ヒト前立腺癌細胞LnCAP、ヒト胃癌細胞BGC-823、ヒト結腸癌細胞HCT116、Colo205、ヒト

卵巣癌細胞OVCAR-8試験方法：MTS方法によって、化合物の異なる腫瘍細胞株に対するインビトロ増殖阻害活性（IC₅₀）を測定した。

【0125】

対数増殖期の細胞をトリプシン消化し、計数し、 1×10^4 細胞／ウェルの密度で96ウェルプレートに1ウェル当たり100 μ Lで播種した。5%のCO₂を含有する37℃のインキュベーターで一晩培養し、各化合物を6つの濃度勾配に設定し、各濃度を3組の複製ウェルに設定して添加後、72時間培養し、20 μ LのMTSを添加した。37℃で2時間インキュベートした後、SpectraMAX 340マイクロプレートリーダーを使用して490 nm（L1）での吸光度を測定した。参照波長は690 nm（L2）である。阻害剤の異なる濃度に対する（L1－L2）値をプロットし、式に当てはめて、半阻

10

【0126】

表3-1は各腫瘍細胞株における化合物の増殖抑制効果について示したものである。

【表3-1】

Cpd.	IC ₅₀ (μ M) ^a				
	RPMI8226	Mino	Romas	Jeko-1	MV-4-11
9	3.339	0.708	0.536	0.342	0.044
12	3.597	0.608	0.401	0.253	0.035
13	NT ^b	NT ^b	NT ^b	NT ^b	0.035
16	NT ^b	NT ^b	NT ^b	NT ^b	0.107
17	3.290	0.495	0.348	0.117	0.050
18	NT ^b	NT ^b	NT ^b	NT ^b	0.036
29	2.543	0.157	0.126	0.039	0.039
32	8.175	0.859	0.789	0.189	0.064
33	NT ^b	NT ^b	NT ^b	NT ^b	0.040
34	NT ^b	NT ^b	NT ^b	NT ^b	0.044
35	1.273	0.647	0.356	0.339	0.053
36	2.493	0.956	0.649	0.548	0.072
37	1.578	0.419	0.292	0.103	0.022
40	3.781	0.923	0.874	0.309	0.101
41	0.945	0.473	0.119	0.094	0.034
42	0.814	0.227	0.218	0.137	0.092
44	0.448	0.128	0.117	0.084	0.023

20

30

【0127】

【表 3－2】

Cp d .	I C ₅₀ (μM) ^a						
	MCF-7	A549	LnCAP	BGC-82 3	HCT11 6	OVCAR -8	Colo2 05
9	1. 234	3. 714	9. 145	>10	5. 217	0. 513	2. 843
12	2. 541	2. 962	7. 860	9. 10. 2	4. 110	0. 274	3. 741
13	NT ^b	1. 843	6. 779	8. 130	4. 556	0. 662	0. 947
16	NT ^b	3. 474	8. 776	>10	3. 990	1. 527	2. 013
17	NT ^b	4. 238	>10	>10	1. 896	0. 220	0. 878
18	NT ^b	3. 172	6. 998	7. 113	1. 774	2. 136	1. 009
29	2. 178	2. 183	>10	>10	1. 225	0. 329	0. 624
32	NT ^b	5. 170	5. 996	7. 642	4. 183	NT ^b	NT ^b
33	NT ^b	3. 165	5. 102	6. 183	2. 845	NT ^b	NT ^b
34	NT ^b	3. 192	4. 628	>10	1. 779	2. 110	3. 760
35	1. 008	2. 162	2. 173	4. 810	0. 980	0. 789	0. 663
36	NT ^b	5. 741	4. 892	NT ^b	2. 547	4. 178	2. 180
37	0. 945	1. 784	0. 921	3. 175	0. 884	1. 230	3. 147
40	NT ^b	3. 512	7. 164	NT ^b	2. 184	2. 942	5. 160
41	1. 009	2. 173	2. 620	5. 170	1. 312	1. 187	0. 993
42	NT ^b	>10	5. 742	NT ^b	4. 189	2. 174	1. 032
44	1. 134	3. 761	2. 146	3. 569	1. 208	5. 784	2. 177

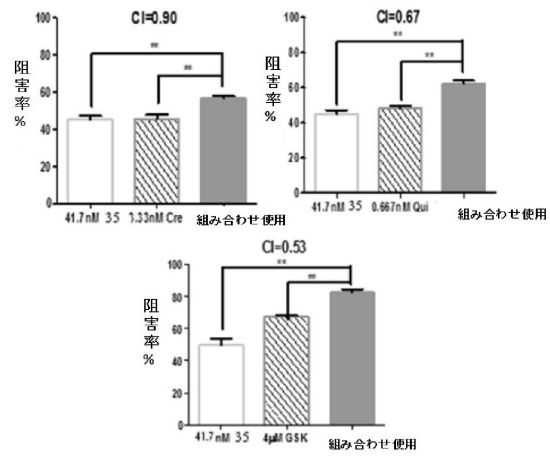
^a I C₅₀ : 3回の試験平均値；^b 未測定。

【0128】

<本発明に開示されている化合物と他の薬物とを組み合わせた活性について>

MV4-11細胞を5000／ウェルで96ウェルプレートに播種した。組み合わせる使用する場合、2種類の薬剤のI C₅₀の比率に応じて薬物の割合を決定する。各薬物の濃度選択範囲は、I C₂₀～I C₈₀（またはI C₅₀の1／8、1／4、1／2、1、2及び4）である。72時間後、MTS試薬を添加して細胞生存率を検出し、薬剤を添加していない組を100％として阻害率Faを計算した。Chou-Talalay法を用いた分析のために、阻害率Fa及び対応する薬物濃度をCompuSynソフトウェアに入力し、単一濃度の薬物の組み合わせ使用におけるCI値及びFa-CI曲線を求めた。CI（combination index、組み合わせ指数）の計算式は、 $CI = DA / ICX, A + DB / ICX, B$ （A、Bは2つの異なる薬物を表す、ICX、A及びICX、Bは、2つの薬物を単独で使用した場合に成長阻害率がXに達した時の薬物濃度である、DA及びDBは、2つの薬物を組み合わせた場合に成長阻害率がXに達した時の2つの薬物の濃度である）である。結果を図1に示した。図中：CHK1阻害剤（35）；FLT3阻害剤クレノラニブ（Crenolanib）（Cre）、キザルチニブ（Quizartinib）（Qui）；Akt阻害剤GSK2141795（GSK）；CI＝組み合わせ指数であって、ソリアーノ（Soliano）などの判断方法によれば、 $0.9 \leq CI \leq 1$ は重ね合わせ効果であり、 $0.8 \leq CI < 0.9$ は低相乗効果であり、 $0.6 \leq CI < 0.8$ は中相乗効果であり、 $0.4 \leq CI < 0.6$ は高相乗効果であり、 $0.2 \leq$ である。CI < 0.4は強相乗効果である。

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(73)特許権者 511076044

中国科学院上海藥物研究所

SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

中国上海市 201203 浦東張江祖冲之路555号

555 Zu Chong Zhi Road Zhang Jiang Pudong Shanghai 201203 China

(74)代理人 100178434

弁理士 李 じゅん

(72)発明者 ▲劉▼ 滔

中華人民共和国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号

(72)発明者 李 佳

中華人民共和国上海市浦▲東▼新区祖▲冲▼之路555号

(72)発明者 胡 永洲

中華人民共和国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号

(72)発明者 周 宇波

中華人民共和国上海市浦▲東▼新区祖▲冲▼之路555号

(72)発明者 董 ▲曉▼武

中華人民共和国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号

(72)発明者 高 安慧

中華人民共和国上海市浦▲東▼新区祖▲冲▼之路555号

(72)発明者 宋 品▲やお▼

中華人民共和国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号

(72)発明者 王 培培

中華人民共和国上海市浦▲東▼新区祖▲冲▼之路555号

(72)発明者 童 ▲樂▼仙

中華人民共和国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号

(72)発明者 胡 小▲ばい▼

中華人民共和国上海市浦▲東▼新区祖▲冲▼之路555号

(72)発明者 ▲蘇▼ 明波

中華人民共和国上海市浦▲東▼新区祖▲冲▼之路555号

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特表2013-545741 (JP, A)

特表2015-515966 (JP, A)

特表2015-500216 (JP, A)

国際公開第2016/007540 (WO, A2)

国際公開第2014/176210 (WO, A1)

国際公開第2013/157540 (WO, A1)

特表2018-532737 (JP, A)

国際公開第2016/141881 (WO, A1)

特表2012-513396 (JP, A)

RYAN, E. et al., Evidence for the in Vitro Bioactivation of Aminopyrazole Derivatives: Trapping Reactive Aminopyrazole Intermediates Using Glutathione Ethyl Ester in Human Liver Microsomes, Chemical Research in Toxicology, 2015年, 28(9), pp. 1747-1752

READER, J. C. et al., Structure-Guided Evolution of Potent and Selective CHK1 Inhibitors through Scaffold Morphing, Journal of Medicinal Chemistry, 2011年, 54(24), pp. 8328-8342

LABROLI, M. et al., Discovery of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-based CHK1 inhibitors: A template-based approach-Part2, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011年, 21(1), pp. 471-474

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY (STN)

CASREACT (STN)